

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Escitalopram Teva 5 mg filmomhulde tabletten  
Escitalopram Teva 10 mg filmomhulde tabletten  
Escitalopram Teva 15 mg filmomhulde tabletten  
Escitalopram Teva 20 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### **5 mg**

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg escitalopram (als oxalaat)

### **10 mg**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg escitalopram (als oxalaat)

### **15 mg**

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg escitalopram (als oxalaat)

### **20 mg**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

### **5 mg**

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet, gegraveerd met "5" aan de ene kant van de tablet en vlak aan de andere kant van de tablet.

### **10 mg**

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet, gegraveerd met "10" aan één kant van de tablet en met een breukstreep aan de andere kant van de tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### **15 mg**

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant en de inscriptie "S" links van de breukstreep en "C" rechts van de breukstreep. De andere kant van de tablet draagt de inscriptie "15".

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

### **20 mg**

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant en de inscriptie "9" links van de breukstreep en "3" rechts van de breukstreep. De andere kant van de tablet draagt de inscriptie "7463".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

- ernstig depressieve episodes.
- paniekstoornis met of zonder agorafobie.
- sociale angststoornis (sociale fobie).
- gegeneraliseerde angststoornis.
- obsessieve-compulsieve stoornis.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Veiligheid van dosissen hoger dan 20 mg per dag werd niet aangetoond.

#### Majeure depressieve episodes

Gebruikelijke dosis is 10 mg éénmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot maximum 20 mg/dag.

Gewoonlijk zijn 2-4 weken nodig om een antidepressieve respons te bereiken. Nadat de symptomen verdwenen zijn, is een behandeling gedurende minstens 6 maanden vereist om de respons te consolideren.

#### Paniekstoornis met of zonder agorafobie

Een aanvangsdosis van 5 mg wordt aanbevolen tijdens de 1ste week vooraleer de dosis te verhogen tot 10 mg per dag. De dosis mag verder verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt.

De maximale effectiviteit wordt na ongeveer 3 maanden bereikt. De behandeling duurt meerdere maanden.

#### Sociale angststoornis

De gebruikelijke dosis is 10 mg eenmaal per dag. Gewoonlijk zijn 2-4 weken behandeling nodig om een verlichting van de symptomen te bereiken. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis nadien verlaagd worden tot 5 mg of verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag.

Sociale angststoornis is een ziekte met een chronisch verloop en een behandeling gedurende 12 weken wordt aanbevolen om de respons te consolideren. Een langetermijnbehandeling van responders werd gedurende 6 maanden bestudeerd en kan op individuele basis overwogen worden om herval te voorkomen; het nut van de behandeling moet op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden.

Sociale angststoornis is een goed gedefinieerde diagnostische term van een specifieke stoornis die niet verward mag worden met overdreven verlegenheid. Farmacotherapie is alleen aangewezen indien de aandoening de professionele en sociale activiteiten aanzienlijk verstoort.

De positie van deze behandeling in vergelijking met cognitieve gedragstherapie werd niet geëvalueerd. Farmacotherapie maakt deel uit van een globale therapeutische strategie.

#### Gegeneraliseerde angststoornis

De aanvangsdosis is 10 mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag.

Een langetermijnbehandeling van responders werd gedurende minstens 6 maanden bestudeerd bij patiënten die 20 mg/dag kregen. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

#### Obsessieve-compulsieve stoornis

De aanvangsdosis is 10 mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot maximum 20 mg per dag.

Gezien OCS een chronische aandoening is, moeten de patiënten voldoende lang behandeld worden om te verzekeren dat ze symptoomvrij zijn. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

#### Ouderen (leeftijd > 65 jaar)

Een begindosis is 5mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 10 mg per dag. (zie rubriek 5.2.).

De doeltreffendheid van escitalopram bij sociale angststoornis werd niet bestudeerd bij oudere patiënten.

#### Pediatrische patiënten

Escitalopram Teva mag niet gebruikt worden bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

#### Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ( $CL_{CR}$  lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

#### Leverinsufficiëntie

Een begindosis van 5 mg per dag tijdens de eerste twee weken van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot 10 mg/dag. Voorzichtigheid en een extra zorgvuldige dosistitratie worden aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

#### Trage metabolisateurs van CYP2C19

Voor patiënten, die bekendstaan als trage metabolisateurs met betrekking tot CYP2C19, wordt een begindosis van 5 mg per dag tijdens de twee eerste weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis verhoogd worden tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

#### Ontwenningssverschijnselen bij stopzetting van de behandeling

Het plots stoppen van de behandeling moet vermeden worden. Bij het stoppen van de behandeling met escitalopram moet de dosis geleidelijk, over een periode van minstens één tot twee weken, afgebouwd worden om het risico op ontwenningssverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er ondraaglijke symptomen optreden als gevolg van een dosisverlaging of bij stopzetting van de behandeling, kan men overwegen om de vroeger voorgeschreven dosis te hernemen. Daarna kan de arts de dosis verder verlagen, maar aan een trager tempo.

#### **Wijze van toediening**

Escitalopram Teva wordt toegediend als een eenmalige dagelijkse dosis, en mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele mono-amine-oxidase remmers (MAO-remmers) is tegenaangewezen omwille van het risico op het optreden van een serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie enz. (zie rubriek 4.5).

De combinatie van escitalopram met reversibele MAO-A remmers (bijv. moclobemide) of de reversibele niet-selectieve MAO-remmer linezolid is tegenaangewezen omwille van het risico op het optreden van een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

Escitalopram is tegenaangewezen voor patiënten met een gekend QT- intervalverlenging en een aangeboren verlengd QT-syndroom.

Het gebruik van escitalopram met andere geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze het QT-interval verlengen is tegenaangewezen (zie rubriek 4.5)

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing op de geneesmiddelenklasse van de SSRI's (selectieve serotonine-heropnameremmers).

#### Pediatrische patiënten

Escitalopram Teva mag niet gebruikt worden bij de behandeling van pediatrische patiënten. In klinische studies werden suïcidedegereleerde gedragingen (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij pediatriche patiënten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op basis van klinische noodzaak, niettemin wordt besloten om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden op het optreden van suïcidale symptomen. Bovendien ontbreken langetermijn veiligheidsgegevens bij pediatriche patiënten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

#### Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen toegenomen angstsymptomen vertonen bij het begin van een behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt gewoonlijk binnen de twee weken bij het voortzetten van de behandeling. Om de kans op een anxiogeen effect te verminderen, wordt een lage startdosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

#### Epileptische aanvallen

Escitalopram moet stopgezet worden als een patiënt voor de eerste maal epileptische aanvallen ontwikkelt, of als er een toename in de frequentie van aanvallen is (bij patiënten met een vroegere diagnose van epilepsie). SSRI's moeten vermeden worden bij patiënten met instabiele epilepsie en er moet nauwlettend toezicht worden gehouden op patiënten bij wie de epilepsie onder controle is.

#### Manie

SSRI's moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. SSRI's moeten stopgezet worden bij elke patiënt die een manische fase ingaat.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI de glykemiecontrole veranderen (hypoglykemie of hyperglykemie). Het kan nodig zijn om de dosering van insuline en/of orale hypoglykemiërende middelen aan te passen.

#### Suicide/suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat er geen verbetering optreedt tijdens de eerste paar weken van de behandeling of langer, moeten de patiënten strikt opgevolgd worden totdat een dergelijke verbetering optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt dat het risico op suïcide kan toenemen in de vroege stadia van de genezing.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor Escitalopram Teva wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen. Bovendien kan een comorbiditeit bestaan tussen deze aandoeningen en een ernstig depressieve stoornis. Bijgevolg moeten dezelfde voorzorgsmaatregelen die gelden voor patiënten met ernstig depressieve stoornis in acht genomen worden bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van suïcide-gerelateerde voorvallen, of patiënten die een significante graad van suïcidale gedachten vertonen voor het begin van de behandeling, is het bekend dat ze een hoger risico hebben op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten en moeten nauwlettend opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies van antidepressiva bij volwassenen met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op suïcidale gedragingen bij inname van antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Deze patiënten en in het bijzonder deze met een hoog risico moeten tijdens de medicamenteuze behandeling strikt opgevolgd worden, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisveranderingen. Patiënten (en de verzorgers van de patiënten) moeten gewezen worden op de noodzaak om te controleren op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies te zoeken indien deze symptomen optreden.

#### Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of beangstigende rusteloosheid en de noodzaak om vaak te bewegen geassocieerd met een onvermogen om stil te zitten of stil te staan. De kans hierop is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een dosisverhoging nadelig zijn.

#### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, die mogelijk te wijten is aan een onaangepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd zelden gerapporteerd bij gebruik van SSRI's en verdwijnt over het algemeen bij stopzetting van de behandeling. Voorzichtigheid is vereist bij risicopatiënten, zoals ouderen, of patiënten met cirrose, of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

#### Hemorragie

Er waren meldingen van verlengde cutane hemorragische stoornissen, zoals ecchymosen en purpura, bij het gebruik van SSRI's. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6 en 4.8). Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten die SSRI's innemen, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, met geneesmiddelen met een gekende invloed op de werking van de bloedplaatjes (bv. atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische

antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), ticlopidine en dipyridamol), alsook bij patiënten met bekende bloedingsneigingen.

#### ECT (elektroconvulsieve therapie)

Omdat de klinische ervaring over de gelijktijdige toediening van SSRI's en ECT beperkt is, is voorzichtigheid geboden.

#### Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die een serotonerg effect hebben, zoals sumatriptan of andere triptanen, tramadol, buprenorfine en tryptofaan.

In zeldzame gevallen werd een serotoninesyndroom gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig SSRI's en serotonerge geneesmiddelen gebruikten. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie, kan wijzen op de ontwikkeling van deze aandoening. Als dit gebeurt, moet de behandeling met het SSRI en het serotonerg geneesmiddel onmiddellijk stopgezet worden en moet een symptomatische behandeling ingesteld worden.

#### Sint-janskruid

Het gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

#### Ontwenningverschijnselen die waargenomen werden bij stopzetting van de behandeling

Ontwenningverschijnselen komen vaak voor bij het stoppen van de behandeling, vooral bij het plots stoppen (zie rubriek 4.8). In de klinische studies traden ongewenste voorvallen als gevolg van stopzetting van de behandeling op bij ongeveer 25% van de patiënten behandeld met escitalopram en bij 15% van de patiënten die placebo kregen.

Het risico op ontwenningverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, waaronder de duur en de dosis van de behandeling, alsook het tempo van dosisverlaging. De vaakst gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesieën en elektrische shock gewaarwordingen), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpaties, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en gezichtsstoornissen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig van intensiteit zijn.

Gewoonlijk treden ze op tijdens de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar er waren zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis hadden overgeslagen.

Over het algemeen zijn deze symptomen van voorbijgaande aard en gewoonlijk verdwijnen ze binnen de 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten kunnen aanhouden (2-3 maanden of meer). Daarom wordt het aanbevolen om, bij stopzetting van de behandeling, escitalopram geleidelijk af te bouwen over een periode van enkele weken of maanden, afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie "Ontwenningverschijnselen die waargenomen werden bij stopzetting van de behandeling", rubriek 4.2).

#### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

#### Coronair hartlijden

Omwille van de beperkte klinische ervaring, wordt voorzichtigheid aanbevolen bij patiënten met een coronaire hartziekte (zie rubriek 5.3).

#### QT-intervalverlenging:

Er werd aangetoond dat escitalopram een dosisafhankelijke QT-intervalverlenging kan veroorzaken. Gevallen van QT-verlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes werden gerapporteerd sedert het begin van commercialisering, hoofdzakelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of met een vooraf bestaand verlengd QT-interval of met andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten met een significante bradycardie, met een recent myocard infarct of met ongecompenseerd hartfalen.

Electrolytstoringen zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie verhogen het risico op kwaadaardige aritmieën en zouden moeten gecorrigeerd worden alvorens de behandeling met escitalopram te starten. Indien patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld, moet een ECG onderzoek overwogen worden alvorens de behandeling te starten.

Indien symptomen van hartaritmieën optreden tijdens de behandeling met escitalopram, moet de behandeling gestopt worden en moet een ECG onderzoek uitgevoerd worden.

#### Nauwe-kamerhoekglaucoom

SSRI's inclusief escitalopram kunnen de pupilgrootte beïnvloeden, resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect kan de ooghoek doen vernauwen, wat kan leiden tot een verhoogde intraoculaire druk en nauwe-kamerhoekglaucoom, vooral bij gepredisponeerde patiënten. Escitalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

#### Hulpstof

##### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Farmacodynamische interacties**

#### Combinaties die tegenaangewezen zijn:

##### *Irreversibele niet-selectieve MAO-remmers*

Er zijn gevallen van ernstige reacties gemeld bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een niet-selectieve, irreversibele mono-amine-oxidase remmer (MAO-remmer), en bij patiënten die recent een behandeling met SSRI hebben stopgezet en die gestart zijn met een behandeling met een dergelijke MAO-remmer (zie rubriek 4.3). In sommige gevallen ontwikkelde de patiënt een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.8).

Escitalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve, irreversibele MAOI's. De behandeling met escitalopram mag gestart worden 14 dagen na stopzetting van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer. Na het stoppen van de behandeling met escitalopram moet er een termijn van minstens 7 dagen verlopen voordat een behandeling met een niet-selectieve, irreversibele MAO-remmer wordt gestart.

##### *Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)*

Omwille van het risico op een serotoninesyndroom, is de combinatie van escitalopram met een MAO-A remmer zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien deze combinatie noodzakelijk blijkt, moet de behandeling gestart worden in de minimale aanbevolen dosis en moet de klinische monitoring versterkt worden.

#### *Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)*

Het antibioticum linezolid is een reversibele niet-selectieve MAO-remmer en mag niet toegediend worden aan patiënten die behandeld worden met escitalopram. Indien deze combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet het in de laagst mogelijke doseringen en onder strikte klinische monitoring worden toegediend (zie rubriek 4.3).

#### *Irreversibele, selectieve MAO-B-remmer (selegiline)*

In combinatie met selegiline (irreversibele MAO-B remmer), is voorzichtigheid vereist omwille van het risico op de ontwikkeling van een serotoninesyndroom. Dosissen van selegiline tot 10 mg/dag werden veilig toegediend samen met racemisch citalopram.

#### *QT intervalverlenging*

Er werden geen farmacokinetische en farmacodynamische studies met escitalopram uitgevoerd in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een versterkend effect van escitalopram en deze geneesmiddelen kan niet uitgesloten worden. Om deze reden is de gelijktijdige toediening van escitalopram tegenaangewezen met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA en III antiaritmica, antipsychotica (bijvoorbeeld fenotiazine-afgeleiden, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (bijvoorbeeld sparfloxacine, moxifloxacine, erythromycine IV, pentamidine, antimalariamiddelen waaronder vooral halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, hydroxyzine, mizolastine).

#### Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

##### *Serotonerge geneesmiddelen*

De gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, buprenorfine, sumatriptan en andere triptanen) kan leiden tot een serotoninesyndroom.

##### *Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen*

SSRI's kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen (bijv. antidepressiva, (tricyclische, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

##### *Lithium, tryptofaan*

Er waren meldingen van versterkte effecten als SSRI's werden toegediend in combinatie met lithium of tryptofaan; bijgevolg moet het gelijktijdig gebruik van SSRI's met deze geneesmiddelen voorzichtig gebeuren.

##### *Sint-janskruid*

Het gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen op basis van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

##### *Hemorragie*

Er kunnen gewijzigde anticoagulerende effecten optreden als escitalopram wordt toegediend samen met orale anticoagulantia. Patiënten die een behandeling met orale anticoagulantia krijgen, moeten een



nauwgezette monitoring van de bloedstolling ondergaan als een behandeling met escitalopram wordt gestart of stopgezet (zie rubriek 4.4). Het gelijktijdig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) kan de bloedingsneiging verhogen (zie rubriek 4.4).

#### *Alcohol*

Men verwacht geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties tussen escitalopram en alcohol. Echter, zoals met andere psychotrope geneesmiddelen, is de combinatie met alcohol niet aan te raden.

#### *Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren*

Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdig gebruik met hypokaliëmie/hypomagnesiëmie inducerende geneesmiddelen aangezien deze condities het risico op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

### **Farmacokinetische interacties**

#### Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van escitalopram

Het metabolisme van escitalopram wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen eveneens bijdragen tot het metabolisme, zij het dan in mindere mate. Het metabolisme van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt gedeeltelijk gekatalyseerd te zijn door CYP2D6.

De gelijktijdige toediening van escitalopram met omeprazol 30 mg eenmaal per dag (een CYP2C19 remmer) resulteerde in een matige stijging (ongeveer 50%) van de plasmaconcentraties van escitalopram.

De gelijktijdige toediening van escitalopram met cimetidine 400 mg tweemaal per dag (een matig krachtige algemene enzymremmer) resulteerde in een matige stijging (ongeveer 70%) van de plasmaconcentraties van escitalopram. Voorzichtigheid is aangewezen indien escitalopram en cimetidine gelijktijdig worden toegediend. Een dosisaanpassing kan nodig zijn.

Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij de gelijktijdige toediening met CYP2C19 remmers (bijv. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Op basis van een monitoring van de bijwerkingen tijdens gelijktijdige toediening, kan het nodig zijn om de dosis van escitalopram te verlagen (zie rubriek 4.4).

#### Invloed van escitalopram op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Escitalopram is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de gelijktijdige toediening van escitalopram met geneesmiddelen die hoofdzakelijk door dit enzym worden gemetaboliseerd en die een nauwe therapeutische index hebben bijv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel inwerken en die hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Een dosisaanpassing kan nodig zijn.

De gelijktijdige toediening met desipramine of metoprolol leidde in beide gevallen tot een verdubbeling van de plasmaspiegels van deze twee CYP2D6-substraten.

*In vitro* studies hebben aangetoond dat escitalopram ook een zwakke remming van CYP2C19 kan veroorzaken. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Voor escitalopram zijn er slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Escitalopram Teva mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

Pasgeborenen moeten geobserveerd worden als de moeder escitalopram verder gebruikt tijdens de laatste periode van de zwangerschap en vooral in het derde trimester. Tijdens de zwangerschap moet een plotse stopzetting van de behandeling worden vermeden.

De volgende verschijnselen kunnen optreden bij de pasgeborene na gebruik van SSRI's/SNRI's door de moeder in de latere stadia van de zwangerschap: benauwdheid (respiratoire distress), cyanose, apnoe, convulsies, onstabiele temperatuur, voedingsmoeilijkheden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, lethargie, aanhoudend huilen, slaperigheid en moeilijk slapen. Deze symptomen kunnen te wijten zijn ofwel aan serotonerge verschijnselen ofwel aan ontweningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens hebben gesuggereerd dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral in de late zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Het geobserveerde risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene bevolking zijn er 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen.

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4 en 4.8).

##### Borstvoeding

Er wordt verwacht dat escitalopram wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Bijgevolg wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling.

##### Vruchtbaarheid

Uit dierstudies blijkt dat citalopram de kwaliteit van sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

In rapporten van humane gevallen met een aantal SSRI's werd aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is. Een effect op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot dusver niet waargenomen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Hoewel escitalopram geen invloed bleek te hebben op de intellectuele functie of de psychomotorische prestaties, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de vaardigheden verminderen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor het potentiële risico van een invloed op hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen treden het vaakst op tijdens de eerste of tweede week van de behandeling en nemen gewoonlijk in ernst en frequentie af bij het voortzetten van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die gekend zijn voor de SSRI's en die ook gemeld werden voor escitalopram in de placebogecontroleerde klinische studies of als spontane post-marketing bijwerkingen, worden hierna weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn overgenomen van de klinische studies; deze zijn niet placebo-gecorrigeerd.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ),

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ),

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ),

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ),

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), of niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| <b>Systeem/orgaanklasse</b>            | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>  |
|--|-------------------|--|
| Bloed-<br>lymfestelselaandoeningen     | en<br>Niet bekend | Trombocytopenie  |
| Immuunsysteemaandoeningen              | Zelden            | Anafylactische reactie   |
| Endocriene aandoeningen                | Niet bekend       | Onaangepaste secretie van ADH  |
| Voedings-<br>stofwisselingsstoornissen | en<br>Vaak        | Verminderde eetlust, toegenomen eetlust,<br>gewichtstoename                        |
|  | Soms              | Gewichtsafname   |
|  | Niet bekend       | Hyponatriëmie, anorexia <sup>1</sup>   |
| Psychische stoornissen                 | Vaak              | Angst, rusteloosheid, abnormale dromen,<br>verminderde libido<br>Vrouw: anorgasmie |
|  | Soms              | Bruxisme, agitatie, zenuwachtigheid,<br>paniekaanval, verwarde toestand            |
|  | Zelden            | Agressie, depersonalisatie, hallucinatie   |
|  | Niet bekend       | Manie, suïcidale gedachten, suïcidaal<br>gedrag <sup>2</sup>                       |
| Zenuwstelselaandoeningen               | Zeer vaak         | Hoofdpijn  |
|  | Vaak              | Slapeloosheid, slaperigheid, duizeligheid,<br>paresthesieën, tremor                |
|  | Soms              | Smaakstoornissen, slaapstoornissen,<br>syncope                                     |

|   |             |   |
|---|-------------|---|
|   | Zelden      | Serotoninesyndroom  |
|   | Niet bekend | Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/acathisie <sup>1</sup> |
| Oogaandoeningen   | Soms        | Mydriasis, gezichtsstoornis   |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen                      | Soms        | Tinnitus  |
| Hartaandoeningen  | Soms        | Tachycardie   |
|   | Zelden      | Bradycardie   |
|   | Niet bekend | Elektrocardiogram: verlengd QT-interval, ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes   |
| Bloedvataandoeningen                                      | Niet bekend | Orthostatische hypotensie   |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak        | Sinusitis, geeuwen  |
|   | Soms        | Epistaxis   |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | Zeer vaak   | Misselijkheid   |
|   | Vaak        | Diarree, constipatie, braken, droge mond  |
|   | Soms        | Gastro-intestinale bloedingen (waaronder rectale bloedingen)                                    |
| Lever- en galaandoeningen                                 | Niet bekend | Hepatitis, abnormale leverfunctietesten   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Vaak        | Toegenomen zweten   |
|   | Soms        | Urticaria, alopecia, rash, pruritus   |
|   | Niet bekend | Ecchymose, angio-oedeem   |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | Vaak        | Artralgie, myalgie  |
| Nier- en urinewegaandoeningen                             | Niet bekend | Urineretentie   |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen               | Vaak        | Man: ejaculatiestoornis, impotentie   |
|   | Soms        | Vrouw: metrorragie, menorragie  |
|   | Niet bekend | Galactorroe, postpartumbloeding <sup>3</sup><br>Man: priapisme                                  |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Vaak        | Vermoeidheid, pyrexie   |
|   | Soms        | Oedeem  |

<sup>1</sup> Deze bijwerkingen werden gemeld bij de therapeutische klasse van de SSRI's.

<sup>2</sup> Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met escitalopram of vroeg na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

<sup>3</sup> Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4 en 4.6).

### QT- intervalverlenging

Gevallen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes werden gerapporteerd sedert het begin van commercialisering, hoofdzakelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie en met een vooraf bestaand verlengd QT-interval of met andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

### Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van minstens 50 jaar, tonen een verhoogd risico op botfracturen bij patiënten die behandeld worden met SSRI's en tricyclische antidepressiva. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet gekend.

### Ontwenningssverschijnselen waargenomen bij stopzetting van de behandeling

De stopzetting van SSRI's/SNRI's (in het bijzonder indien plotseling) leidt over het algemeen tot het optreden van ontwenningssverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesieën en elektrische shock gewaarwordingen), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intens dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en gezichtsstoornissen zijn de vaakst gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze bijwerkingen licht tot matig en van voorbijgaande aard; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en/of langdurig zijn. Als de behandeling met escitalopram niet langer vereist is, wordt het bijgevolg aanbevolen om de behandeling af te bouwen door geleidelijke dosisvermindering (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

### Toxiciteit

Klinische gegevens over overdosering met escitalopram zijn beperkt en vele gevallen gaan gepaard met gelijktijdige overdoseringen van andere geneesmiddelen. In de meeste gevallen werden lichte of geen symptomen gerapporteerd. Fatale gevallen van overdosering werden zelden gerapporteerd met escitalopram alleen; de meeste gevallen hadden betrekking op overdosering met gelijktijdige geneesmiddelen. Dosissen tussen 400 mg en 800 mg escitalopram alleen werden ingenomen zonder ernstige symptomen.

### Symptomen

Symptomen die waargenomen werden bij de gerapporteerde overdosering met escitalopram, omvatten symptomen die hoofdzakelijk verband houden met het centraal zenuwstelsel (gaande van duizeligheid, tremor en agitatie tot zeldzame gevallen van serotoninesyndroom, convulsie en coma), het maagdarmsstelsel (misselijkheid/braken), het hart- en bloedvatstelsel (hypotensie, tachycardie, QT-interval verlenging en aritmieën) en problemen met de vocht- en elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie).

### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Breng een vrije luchtweg tot stand en houd deze open, zorg voor voldoende zuurstoftoevoer en ademfunctie. Maagspoeling en het gebruik van actieve kool moeten

overwogen worden. Maagspoeling moet zo snel mogelijk worden uitgevoerd na orale inname. Monitoring van het hart en de vitale tekenen wordt aanbevolen, samen met algemene symptomatische ondersteunende maatregelen.

ECG monitoring wordt aangeraden in gevallen van overdosering, bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen die het QT-interval verlengen of bij patiënten met een gewijzigd metabolisme, bijvoorbeeld bij verminderde leverfunctie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonine-heropnameremmers

ATC-code: N 06 AB 10

#### Werkingsmechanisme

Escitalopram is een selectieve remmer van de serotonine (5-HT)-heropname met een hoge affiniteit voor de primaire bindingsite, die zich ook bindt op een allosterische site op de serotoninereceptor, met een 1000-voudige lagere affiniteit.

Escitalopram heeft geen of een lage affiniteit voor een reeks receptoren, waaronder 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> en D<sub>2</sub>-receptoren,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - en  $\beta$ -receptoren, histamine H<sub>1</sub>, cholinerge muscarine, benzodiazepine- en opioïde-receptoren.

Remming van de 5-HT heropname is het enige vermoedelijke werkingsmechanisme om de farmacologische en klinische effecten van escitalopram te verklaren.

#### Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde ECG-studie bij gezonde vrijwilligers was de verandering t.o.v. baseline QTc (Fridericia-correctie) 4,3 msec (90% C.I. 2,2,6,4) aan een dosis van 10 mg/dag en 10,7 msec (90% C.I. 8,6,12,8) aan een suprathérapeutische dosis van 30 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

#### Klinische werkzaamheid

##### *Ernstig depressieve episodes*

In drie van de vier dubbelblinde, placebogecontroleerde kortetermijnstudies (gedurende 8 weken) bleek escitalopram effectief te zijn voor de acute behandeling van ernstig depressieve episodes. In een langetermijn-herval-preventiestudie werden 274 patiënten die responders waren tijdens een initiële open-label behandelingsfase gedurende 8 weken met escitalopram 10 of 20 mg/dag, gerandomiseerd om escitalopram in dezelfde dosis voort te zetten of placebo te krijgen gedurende maximaal 36 weken. In deze studie vertoonden de patiënten die verder escitalopram kregen, een significant langere termijn tot herval tijdens de volgende 36 weken dan de patiënten die placebo kregen.

##### *Sociale angststoornis*

Escitalopram was effectief zowel in drie kortetermijnstudies (gedurende 12 weken) als in een 6 maanden durende studie over de preventie van herval van sociale angststoornis bij responders. In een 24 weken durende dosisbepalende studie werd de werkzaamheid van 5, 10 en 20 mg escitalopram aangetoond.

##### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Escitalopram in dosissen van 10 en 20 mg per dag was effectief in vier van de vier placebogecontroleerde studies.

In de gepoolde gegevens van drie studies met gelijkaardige opzet waarin 421 patiënten met escitalopram en 419 patiënten met placebo werden behandeld, bleek dat er respectievelijk 47,5 % en

28,9 % responders waren en respectievelijk 37,1 % en 20,8 % patiënten in remissie. Een aanhoudend effect werd waargenomen vanaf week 1.

In een 24-76 weken durende gerandomiseerde continuïteitsstudie bij 373 patiënten, die responders waren tijdens de initiële 12 weken durende open-label behandeling, werd het behoud van de werkzaamheid van escitalopram 20 mg/dag aangetoond.

#### *Obsessieve-compulsieve stoornis*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie, onderscheidde escitalopram 20mg/dag zich van placebo op de Y-BOCS totale score na 12 weken. Na 24 weken waren zowel escitalopram 10 mg als 20 mg/dag superieur ten opzichte van placebo.

De preventie van herval werd aangetoond voor escitalopram 10 mg en 20 mg/dag bij patiënten die responders waren in een 16 weken durende open-label periode en die ingesloten werden in een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absorptie is nagenoeg volledig en onafhankelijk van voedselinname. (De gemiddelde tijd tot maximale concentratie (gemiddelde  $t_{max}$ ) is 4 uur na meervoudige toediening). Zoals met racemisch citalopram, wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram ongeveer 80% is.

### Distributie

Het apparent distributievolume ( $V_{d,\beta}/F$ ) na orale toediening bedraagt ongeveer 12 tot 26 L/kg. De plasmaproteïnebinding bedraagt minder dan 80 % voor escitalopram en zijn belangrijkste metabolieten.

### Biotransformatie

Escitalopram wordt in de lever gemetaboliseerd tot gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten. Beide zijn farmacologisch actief. Anderzijds kan de stikstof geoxideerd worden om de N-oxide metaboliet te vormen. Zowel de moederstof als de metabolieten worden gedeeltelijk in de vorm van glucuroniden uitgescheiden. Na meervoudige toediening bedragen de gemiddelde concentraties van gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten gewoonlijk respectievelijk 28 - 31 % en < 5 % van de concentratie van escitalopram. De biotransformatie van escitalopram tot de gedemethyleerde metaboliet wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C19. Een bijdrage van de enzymen CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2\beta}$ ) na meervoudige toediening bedraagt ongeveer 30 uur en de orale plasmaklaring ( $Cl_{oraal}$ ) ongeveer 0,6 l/min. De belangrijkste metabolieten hebben een significant langere halfwaardetijd.

Er wordt aangenomen dat escitalopram en de belangrijkste metabolieten geëlimineerd worden zowel via de lever (metabolisch) als via de nieren, waarbij het grootste deel van de dosis wordt uitgescheiden onder de vorm van metabolieten in de urine.

### Lineariteit

Er is een lineaire farmacokinetiek. De steady-state plasmaspiegels worden na ongeveer 1 week bereikt. Gemiddelde steady-state concentraties van 50 nmol/L (range: 20 tot 125 nmol/L) worden bereikt met een dagelijkse dosis van 10 mg.

### Ouderen (> 65 jaar)

Escitalopram blijkt trager geëlimineerd te worden bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten. De systemische blootstelling (AUC) is ongeveer 50 % hoger bij ouderen vergeleken met jonge gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2).

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Criteria A en B) was de halfwaardetijd van escitalopram ongeveer tweemaal zo lang en de blootstelling was ongeveer 60 % hoger dan bij personen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

#### Nierinsufficiëntie

Met racemisch citalopram werd bij patiënten met verminderde nierfunctie ( $CL_{CR}$  10-53 ml/min.) een langere halfwaardetijd en een lichte stijging van de blootstelling waargenomen. De plasmaconcentraties van de metabolieten werden niet bestudeerd maar ze kunnen verhoogd zijn (zie rubriek 4.2).

#### Polymorfisme

Er werd waargenomen dat trage metaboliseerders voor wat betreft CYP2C19 een tweemaal zo hoge plasmaconcentratie van escitalopram hebben dan snelle metaboliseerders. Er werd geen significante wijziging in blootstelling waargenomen bij trage metaboliseerders voor wat betreft CYP2D6 (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er werd geen volledige conventionele reeks van preklinische onderzoeken uitgevoerd met escitalopram, omdat de "bridging" toxicokinetische en toxicologische studies uitgevoerd bij de rat met zowel escitalopram als met citalopram een gelijkaardig profiel toonden. Bijgevolg kan alle informatie die verkregen werd voor citalopram, geëxtrapoleerd worden naar escitalopram.

In vergelijkende toxicologische studies bij ratten veroorzaakten escitalopram en citalopram cardiale toxiciteit, waaronder congestief hartfalen, na behandeling gedurende enkele weken, wanneer doseringen werden gebruikt die algemene toxiciteit veroorzaakten. De cardiotoxiciteit leek eerder gecorreleerd te zijn met de piekplasmaconcentraties dan met de systemische blootstelling (AUC). De piekplasmaconcentraties bij no-effect-level waren hoger (8-maal) dan deze die bij klinisch gebruik worden bereikt, terwijl de AUC voor escitalopram slechts 3- tot 4-maal hoger was dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt. Voor citalopram waren de AUC-waarden voor het S-enantiomeer 6- tot 7-maal hoger dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt. Deze bevindingen houden waarschijnlijk verband met een overdreven invloed op biogene amines, d.w.z. secundair aan de primaire farmacologische effecten, wat leidt tot hemodynamische effecten (afname van de coronaire bloedstroom) en ischemie. Het exacte mechanisme van de cardiotoxiciteit bij ratten is echter onduidelijk. De klinische ervaring met citalopram en de ervaring met escitalopram in klinische studies geven geen aanwijzing dat er een klinische correlatie bestaat met deze bevindingen.

In sommige weefsels bijv. longen, epididymis en lever, werden na een langere behandeling van ratten met escitalopram en citalopram verhoogde concentraties fosfolipiden waargenomen. De bevindingen in de epididymis en de lever werden waargenomen bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met deze bij de mens. Dit effect is reversibel na stopzetting van de behandeling. Bij dieren werd accumulatie van fosfolipiden (fosfolipidosis) waargenomen in verband met een groot aantal kationische amfifiele geneesmiddelen. Het is niet bekend of dit fenomeen enige significante relevantie heeft voor de mens.

In de studie bij de rat in verband met de toxiciteit op de ontwikkeling werden embryotoxische effecten (verminderd foetaal gewicht en reversibele vertraging van de botvorming) waargenomen bij blootstellingen in termen van AUC die hoger lagen dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt. Er werd geen verhoogde frequentie van malformaties waargenomen. Een pre- en postnatale studie toonde een verminderde overleving tijdens de lactatieperiode bij blootstellingen in termen van AUC die hoger lagen dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt.



Uit onderzoek bij dieren blijkt dat citalopram, aan een blootstelling ruim boven de humane blootstelling, een vermindering van de vruchtbaarheidsindex en van de zwangerschapsindex teweegbrengt, alsook een terugdringen van het aantal innestelingen en abnormaal sperma. Voor escitalopram zijn er geen dierstudies hieromtrent beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumcroscarmellose  
Stearinezuur  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking: 36 maanden

Tablettencontainer:

- Houdbaarheid: 24 maanden
- Houdbaarheid na de eerste opening: 100 dagen.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC–Aluminium-blisterverpakking. Verpakkingsgrootte van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200 en 500 filmomhulde tabletten en geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 49x1, 50x1, 100x1 en 500x1 filmomhulde tabletten.

HDPE-tablettencontainers van 40 ml met kindveilige sluitdop. Verpakkingsgrootten van 100 filmomhulde tabletten.

HDPE-tablettencontainers van 60 ml met kindveilige sluitdop. Verpakkingsgrootten van 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Escitalopram Teva 5 mg blisterverpakking: BE427603  
Escitalopram Teva 5 mg tablettencontainer: BE462071  
Escitalopram Teva 10 mg blisterverpakking: BE427612  
Escitalopram Teva 10 mg tablettencontainer: BE462080  
Escitalopram Teva 15 mg blisterverpakking: BE427621  
Escitalopram Teva 20 mg blisterverpakking: BE427637  
Escitalopram Teva 20 mg tablettencontainer: BE462097

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20.09.2012  
Datum van laatste verlenging: 06.08.2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste herziening van de tekst: 11/2021.  
Datum van goedkeuring van de tekst : 11/2021.