

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Escidivule 10 mg comprimés enrobés  
Escidivule 20 mg comprimés enrobés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Escidivule 10 mg: chaque comprimé contient 10 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate).  
Escidivule 20 mg: chaque comprimé contient 20 mg d'escitalopram (sous forme d'oxalate).

### Excipients

Escidivule 10 mg: 165 mg de lactose monohydraté par comprimé enrobé.  
Escidivule 20 mg: 330 mg de lactose monohydraté par comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé enrobé

Escidivule 10 mg : Comprimé ovale sécable enrobé de gélatine légèrement rosée  
Escidivule 20 mg : Comprimé ovale sécable enrobé de gélatine rosée

Les comprimés de 10 et 20 mg peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.  
Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.  
Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).  
Traitement du trouble anxiété généralisée.  
Traitement du trouble obsessionnel-compulsif.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

La sécurité des doses de plus de 20 mg par jour n'a pas été démontrée.

L'Escidivule est administré en une seule prise journalière et peut être pris avec ou sans nourriture.

#### Episodes dépressifs majeurs

La posologie usuelle est de 10 mg par jour en prise unique. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, une augmentation pourra se faire jusqu'à 20 mg par jour, dose maximale.

Généralement, l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Après disparition des symptômes, un traitement d'au moins 6 mois est nécessaire pour la consolidation de la réponse.

#### 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 d'être augmentée 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 dure plusieurs mois.

#### Trouble d'anxiété sociale

La posologie usuelle est de 10 mg par jour en prise unique. Généralement, un soulagement des symptômes est obtenu après 2-4 semaines de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra ensuite être diminuée jusqu'à 5 mg ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Le trouble d'anxiété sociale est une maladie chronique; un traitement de 12 semaines est recommandé pour consolider la réponse thérapeutique. Le traitement à long terme des patients répondeurs a été étudié durant 6 mois et peut être envisagé pour chaque patient individuellement, afin d'éviter les rechutes. Les bénéfices du traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers.

Le trouble d'anxiété sociale est un trouble spécifique bien défini qui ne doit pas être confondu avec une timidité excessive. La pharmacothérapie est uniquement indiquée lorsque le trouble perturbe les activités professionnelles et sociales de manière significative.

La place de ce traitement, comparée à la thérapie cognitivo-comportementale, n'a pas été évaluée. La pharmacothérapie fait partie d'une stratégie thérapeutique globale.

#### Trouble d'anxiété généralisée

La dose journalière initiale est de 10 mg en prise unique. En fonction de la réponse individuelle du patient, cette dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Un traitement à long terme des répondeurs a été évalué pendant au moins six mois chez des patients traités à 20 mg par jour. Les avantages du traitement et de la dose doivent être réévalués à des intervalles réguliers (voir rubrique 5.1).

#### Trouble obsessionnel-compulsif

La dose journalière initiale est de 10 mg en prise unique. En fonction de la réponse individuelle du patient, cette dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

Comme le trouble obsessionnel-compulsif est une maladie chronique, le traitement du patient doit être suffisamment long afin que le patient soit asymptomatique.

Les avantages du traitement et de la dose doivent être réévalués à des intervalles réguliers (voir rubrique 5.1).

#### Personnes âgées (> 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 (voir rubrique 5.2).

L'efficacité du Escdivule dans le trouble d'anxiété sociale n'a pas été étudiée pour cette population.

#### Enfants et adolescents (< 18 ans)

Escdivule ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale

Aucune précaution particulière n'est à observer en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr inférieure à 30 ml/min.) (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour. La prudence et une titration méticuleuse de la dose sont recommandées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 5.2).

### Les métaboliseurs lents CYP2C19

Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du fait 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 du patient, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2).

### Symptômes de discontinuation 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 de discontinuation lors de l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement continuer à réduire la dose, mais de façon plus progressive.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Traitement concomitant avec un inhibiteur MAO irréversible, non-sélectif est contre-indiqué en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, accompagné d'agitation, de tremblements, d'hyperthermie, etc. (voir rubrique 4.5).

La combinaison de l'escitalopram avec les inhibiteurs MAO-A réversibles (p.ex. le moclobémide) ou l'inhibiteur non-sélectif, réversible de la MAO, le linézolide est contre-indiquée en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 4.5).

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

Les mises en garde spéciales 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

Escidivule ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Pendant les études cliniques, des comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) et d'hostilité (principalement agression, comportement de révolte et colère) ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseur que ceux ayant reçu un placebo. Si, basé sur un besoin clinique, une décision est prise d'initier, malgré tout, un traitement, le patient devra être surveillé de près pour l'apparition de symptômes suicidaires. En plus, les données à long terme chez les enfants et les adolescents concernant leur croissance, leur maturation et leur développement cognitif et comportemental sont manquantes.

### Anxiété paradoxale

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

### Convulsions

Escitalopram 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, et 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. Le traitement par ISRS doit être interrompu en cas de phase maniaque.

#### Diabète

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

#### Suicide / Pensées suicidaires ou détérioration clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce que la rémission soit significative. Etant donné la possibilité qu'aucune amélioration ne se produise au cours des premières semaines de traitement (ou même plus), le patient doit être surveillé attentivement jusqu'à ce qu'une amélioration apparaisse. De façon générale, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au début de la phase d'amélioration.

D'autres pathologies, pour lesquelles l'Escidivule est prescrit, peuvent également s'accompagner d'un risque accru d'événements liés au suicide. De plus, une comorbidité peut exister entre ces pathologies et la dépression majeure. Les mêmes précautions que celles pour le traitement des dépressions majeures doivent donc être prises pour le traitement des patients souffrant d'autres pathologies psychiatriques.

Les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus pour présenter un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide. Ces patients doivent être surveillés de près pendant le traitement. Une méta-analyse comprenant des études cliniques, placebo contrôlées, avec des antidépresseurs utilisés dans une population d'adultes souffrant de maladies psychiatriques, a montré une augmentation du risque de comportements suicidaires chez les patients de moins de 25 ans en cas de prise d'antidépresseurs comparé au placebo. Un suivi rapproché des patients, en particulier ceux présentant un risque élevé, doit accompagner le traitement médicamenteux, surtout en début de traitement et en cas de changement de dose.

Les patients (et les soignants du patient) doivent être alertés de la nécessité de suivre de près tout signe de détérioration clinique, comportements et pensées suicidaires et de changements inhabituels de comportement. En cas d'apparition de tels symptômes, le médecin doit être contacté immédiatement.

#### Akathisie/impatience psychomotrice

L'utilisation des ISRS/IRSN a été associée au développement d'akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines du traitement. Augmenter la dose chez les patients ayant développé ces symptômes peut s'avérer délétère.

#### Hyponatrémie

De l'hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), a été rarement rapporté suite à l'usage des ISRS et cela disparaît généralement à l'arrêt du traitement. Il faut être prudent avec les patients à risque comme les patients âgés, 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 donc recommandée en particulier chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire (par exemple:

antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdaux (AINS), ticlopidine et dipyridamole) et chez les patients dont la tendance aux hémorragies est connue.

Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

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

En raison du peu de données cliniques sur l'administration d'un ISRS simultanément à une E.C.T., la prudence est recommandée.

#### Syndrome sérotoninergique

La prudence est recommandée si l'escitalopram est utilisé en combinaison avec des médicaments ayant des effets sérotoninergiques comme le sumatriptan ou d'autres triptans, le tramadol, la buprénorphine et le tryptophane.

Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique a été rapporté pour des patients utilisant les ISRS en combinaison avec des médicaments sérotoninergiques. Une combinaison de symptômes comme de l'agitation, des tremblements, de la myoclonie et de l'hyperthermie peuvent indiquer le développement de ce syndrome. Si cela survient, le traitement avec l'ISRS et le médicament sérotoninergique doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être initié.

#### 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 (voir rubrique 4.5).

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

L'apparition de symptômes lors de l'arrêt du traitement est fréquente, particulièrement si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, les effets indésirables rencontrés lors de l'arrêt du traitement surviennent dans environ 25 % des cas chez les patients traités par escitalopram et 15 % des cas chez les 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 la vitesse de réduction de dose. 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, transpiration, céphalées, diarrhées, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés, cependant, chez certains patients ils peuvent être plus sévères.

Ils surviennent généralement durant les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, cependant, de très rares cas ont été rapportés chez des patients qui avaient par inadvertance oublié une prise.

Généralement, ces symptômes sont limités et s'estompent habituellement dans les 2 semaines, même si dans certains cas, ils peuvent être prolongés (2 ou 3 mois, voire plus). Il est par conséquent recommandé de diminuer progressivement les doses d'escitalopram sur une période de plusieurs semaines, voire plusieurs mois, selon les besoins du patient (voir «Symptômes de discontinuation observés lors de l'arrêt du traitement», rubrique 4.2).

#### Maladie coronarienne

Etant donné que l'expérience clinique est limitée, la prudence est de rigueur chez les patients atteints de maladie coronarienne. (voir rubrique 5.3)

#### 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 sa commercialisation, en particulier chez des femmes, les patients présentant une

hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques. (Voir rubriques 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1).

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 débiter 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 débiter 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 la taille de la pupille entraînant une mydriase. Cet effet mydriatique peut, en particulier chez les patients prédisposés, réduire l'angle de l'oeil et entraîner une augmentation de la pression intraoculaire et un glaucome à angle fermé. L'escitalopram doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou présentant des antécédents de glaucome.

#### Dysfonction sexuelle

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

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'une déficience en LAPP lactase ou d'une malabsorption du glucose - galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **Interactions pharmacodynamiques**

##### Combinaisons contre-indiquées:

##### *IMAO non-sélectifs 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 irréversible et chez des patients ayant récemment interrompu un traitement par ISRS et ayant débuté un traitement par un tel IMAO (voir rubrique 4.3). Dans quelques cas, le patient développait un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.8).

Escitalopram est contre-indiqué en combinaison avec les IMAO non-sélectifs irréversibles. Un traitement par escitalopram ne peut commencer que 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 irréversible.

##### *Inhibiteur MAO-A sélectif, réversible (moclobémide)*

Au vu du risque de syndrome sérotoninergique, la combinaison d'escitalopram avec un inhibiteur MAOA comme le moclobémide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Dans le cas où cette combinaison est toutefois nécessaire, le traitement doit commencer aux doses recommandées les plus faibles et un suivi clinique rapproché est nécessaire.

##### *Inhibiteur MAO non-sélectif, réversible (linézolide)*

L'antibiotique linézolide est un inhibiteur non-sélectif, réversible de la MAO et ne devrait pas être administré aux patients traités par escitalopram. Dans le cas où cette combinaison est toutefois nécessaire, la plus faible dose doit être administrée et un suivi clinique rapproché est nécessaire (voir rubrique 4.3).

#### *Inhibiteur MAO-B sélectif, irréversible (sélégiline)*

La prudence est de rigueur en combinaison avec la sélégiline (IMAO-B irréversible) en raison du risque de développement du syndrome sérotoninergique. Des doses de sélégiline jusqu'à 10 mg par jour ont été administrées sans problèmes de sûreté en combinaison avec du 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 phénothiazine, pimozide, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents anti-microbiens (exemple: sparfloxacin, moxifloxacin, érythromycine IV, pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine), certains anti-histaminiques (astémizole, mizolastine), est contre-indiquée.

#### Combinaisons requérant des précautions d'emploi:

##### *Médicaments sérotoninergiques*

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

##### *Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène*

Les ISRS peuvent diminuer le seuil épileptogène. Il faut être vigilant lors d'une utilisation simultanée avec un autre médicament qui peut abaisser le seuil épileptogène (par ex. antidépresseurs (tricycliques, ISRS), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), méfloquine, bupropion et tramadol).

##### *Lithium, tryptophane*

Des potentialisations ont été rapportées lors de l'administration d'ISRS avec du lithium ou du tryptophane. De ce fait, il faut être vigilant lors de l'administration d'ISRS avec ces médicaments.

##### *Millepertuis*

La prise concomitante d'ISRS et de préparations végétales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

##### *Hémorragie*

L'effet anticoagulant peut être altéré quand l'escitalopram est pris en combinaison avec des anticoagulants oraux. La coagulation des patients suivant un traitement avec un anticoagulant oral doit être surveillée de près quand le traitement avec l'escitalopram commence ou lors qu'il est arrêté (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peut augmenter le risque de saignement (voir rubrique 4.4).

##### *L'alcool*

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'est attendue entre l'escitalopram et l'alcool. Toutefois, comme pour les autres médicaments psychotropes, la combinaison avec l'alcool est déconseillée.

##### *Médicaments induisant une hypokaliémie / hypomagnésémie*

La prudence est recommandée dans le cas d'une utilisation concomitante de médicaments pouvant induire une hypokaliémie / hypomagnésémie étant donné que ces conditions augmentent le risque d'arythmies malignes. (Voir rubrique 4.4)

## **Interactions pharmacocinétiques**

### Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique d'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 métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6.

L'administration concomitante d'escitalopram avec l'oméprazole 30 mg une prise par jour (inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19) montre une augmentation modérée (approximativement 50 %) de la concentration plasmatique de l'escitalopram.

L'administration concomitante de l'escitalopram avec la cimétidine 400 mg, deux prises par jour (inhibiteur modéré non-spécifique), montre une augmentation modérée (approximativement 70 %) de la concentration plasmatique de l'escitalopram. La prudence est recommandée lorsque l'escitalopram est administré en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

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

### 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 de l'escitalopram avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette isoenzyme et qui ont un index thérapeutique limité, comme par exemple le flécaïnide, le propafénone et le métoprolol (quand il est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque), ou certains médicaments agissant sur le SNC (système nerveux central) qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6, par exemple les antidépresseurs comme la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou les antipsychotiques comme le rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

L'association avec la désipramine ou le métoprolol entraîne dans les deux cas un doublement de 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 concernant des grossesses exposées à l'escitalopram sont peu nombreuses. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'Escidivule ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire et seulement après une évaluation approfondie du risque/bénéfice.

Le nouveau-né doit être surveillé si la mère a utilisé Escidivule en fin de grossesse, particulièrement pendant le troisième trimestre. Un arrêt brutal du traitement doit être évité pendant la grossesse. Les effets suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après utilisation des ISRS/IRSN en fin de grossesse: détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ceux-ci peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit liés à des symptômes de discontinuation. Dans la majorité des situations, les complications débutent immédiatement ou très rapidement (< 24 heures) après la naissance.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HTAPPN). Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, 1 à 2 cas d'HTAPPN surviennent pour 1000 grossesses.

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

#### Allaitement

Il est probable que l'escitalopram soit excrété dans le lait humain. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé en cours de traitement.

#### Fécondité

Les études animales ont montré que le citalopram peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3). Des rapports de cas humains avec certains ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. Un effet sur la fécondité humaine n'a pas été observé jusqu'à présent.

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

Bien qu'il ait été montré que l'escitalopram n'affecte pas les fonctions cognitives ou psychomotrices, tout produit psychotrope peut influencer le jugement ou le comportement. Les patients doivent être mis en garde sur le risque potentiel de l'influence du produit sur l'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, en général, 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 classes de systèmes d'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 ( $< 1/10.000$ )
- Indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie
Affection du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique
Affection endocrinienne	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	Hyponatremie, anorexie <sup>2</sup>
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, impatiences, rêves anormaux Chez l'homme et la femme: baisse de la libido Chez la femme: anorgasmie
	Peu fréquent	Bruxisme, agitation, nervosité, attaques de panique, état confusionnel
	Rare	Aggressivité, dépersonnalisation, hallucinations.
	Fréquence indéterminée	Manie, idées suicidaires, comportement suicidaire <sup>1</sup>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête
	Fréquent	Insomnie, somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies, tremblements
	Peu fréquent	Dysgueusie, troubles du sommeil, syncope
	Rare	Syndrome sérotoninergique
	Fréquence indéterminée	Dyskinésies, mouvements anormaux, convulsions, impatience psychomotrice /akathisie <sup>2</sup>
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	Tres fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, 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	Urticairé, alopécie, éruption cutanée, prurit
	Fréquence indéterminée	Ecchymoses, angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgies, myalgies
Affection des reins 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 Hémorragie du post-partum <sup>3</sup>

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, fièvre
	Peu fréquent	Oedème

<sup>1</sup> Ces effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS.

<sup>2</sup> Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par escitalopram ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4)

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

#### 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 sa commercialisation, en particulier chez les femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1).

#### Effets de classe

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à l'augmentation de ce risque est inconnu.

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

L'arrêt du traitement par ISRS/IRSN (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de discontinuation. Etourdissements, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves prégnants), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, transpiration, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels sont les réactions les plus fréquemment rapportées.

Généralement, ces événements sont légers à modérés et sont limités; néanmoins, ils peuvent être plus sévères et/ou prolongés chez certains patients. Il est donc conseillé lorsqu'un traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, de diminuer progressivement les doses (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### ***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 les systèmes nationaux de déclaration:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifierunefffetindesirable.be](http://www.notifierunefffetindesirable.be)

E-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

#### Toxicité

Les données sur le surdosage d'escitalopram sont limitées et impliquent souvent un surdosage concomitant de plusieurs médicaments. Dans la majorité des cas, peu ou pas de symptômes ont été rapportés. Des cas mortels de surdosage ont rarement été rapportés avec l'escitalopram seul; la majorité des cas impliquait un surdosage concomitant de plusieurs médicaments. Des doses d'escitalopram seul comprises entre 400 et 800 mg ont été ingérées sans que des symptômes sévères n'apparaissent.

## Symptômes

Les symptômes rapportés en cas de surdosage avec l'escitalopram concernent principalement le système nerveux central (allant de vertiges, tremblements et agitation à de rares cas de syndrome sérotoninergique, convulsions et coma), le système gastro-intestinal (nausée/vomissements), et le système cardio-vasculaire (hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et arythmies) et la balance hydro/électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie).

## Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Une ventilation et une oxygénation adéquates du patient doivent être instaurées. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif doivent être envisagés. Un lavage gastrique doit être entrepris dès que possible après ingestion du médicament. La surveillance portera sur les signes vitaux et sur la fonction cardiaque; le traitement sera symptomatique.

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 pharmacothérapeutique: antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; code ATC: N06AB10.

#### 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 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<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ - $\alpha_2$ - et  $\beta$ -adrénergiques, histaminiques H<sub>1</sub>, cholinergiques (muscariniques), ni pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés.

L'inhibition de la recapture de la sérotonine 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 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9).

#### Efficacité clinique

##### *Episodes dépressifs majeurs*

L'escitalopram s'est avéré efficace dans le traitement aigu des épisodes dépressifs majeurs dans 3 des 4 études à court terme (8 semaines), placebo contrôlées, réalisées en double-aveugle. Dans une étude de prévention des rechutes menée à long-terme, 274 patients, qui avaient répondu lors de la phase initiale de traitement en ouvert de 8 semaines avec l'escitalopram 10 ou 20 mg par jour, ont été randomisés afin de poursuivre un traitement de 36 semaines, soit avec l'escitalopram, même dose, soit avec du placebo.

Cette étude a montré que le laps de temps avant de faire une rechute est significativement plus long parmi les patients qui ont poursuivi leur traitement avec l'escitalopram durant 36 semaines, que pour ceux traités par placebo.

##### *Trouble d'anxiété sociale*

L'escitalopram a démontré son efficacité dans le trouble d'anxiété sociale, tant dans trois études à court terme (12 semaines) que dans une étude de 6 mois, dans la prévention des rechutes chez des

patients répondeurs. Une étude “dose-finding” de 24 semaines a démontré l’efficacité de l’escitalopram 5, 10 et 20 mg.

#### *Trouble d’anxiété généralisée*

Escitalopram à 10 et 20 mg par jour, s’est avéré efficace dans 4 études sur 4, toutes contrôlées par placebo.

Les données rassemblées de trois études de conception comparable, comprenant 421 patients traités avec escitalopram et 419 avec placebo, montrent respectivement 47,5 % et 28,9 % de réponse et 37,1 % et 20,8 % de rémission. Un effet maintenu a été démontré à partir de la semaine 1.

Dans une étude randomisée de 24 à 76 semaines comprenant 373 patients ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 12 semaines, une efficacité durable a été démontrée avec escitalopram 20 mg par jour.

#### *Trouble obsessionnel-compulsif*

Dans une étude randomisée, placebo contrôlée, réalisée en double-aveugle, escitalopram 20 mg par jour s’est séparé du placebo pour le score total Y-BLOCS après 12 semaines. Après 24 semaines, aussi bien escitalopram 10 mg par jour qu’escitalopram 20 mg par jour se sont montrés supérieurs au placebo. La prévention de la rechute a été démontrée avec escitalopram 10 mg et 20 mg par jour dans une étude de 24 semaines, randomisée, placebo contrôlée, réalisée en double-aveugle, chez des patients ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 16 semaines.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L’absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire (Le temps moyen jusqu’à la concentration maximale (T<sub>max</sub> moyen) est de 4 heures à doses répétées). Comme avec le citalopram racémique, la bio-disponibilité absolue de l’escitalopram devrait être d’environ 80 %.

### Distribution

Le volume de distribution (V<sub>d</sub>, β/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 par oxydation peut être métabolisé en N-oxyde métabolite. L’escitalopram et ses métabolites sont en partie excrétés sous forme glucurononconjuguée. A doses répétées, les concentrations moyennes en métabolites déméthylé et didéméthylé 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.

### Élimination

La demi-vie d’élimination (t<sub>1/2β</sub>) après doses répétées est d’environ 30 heures et la clairance plasmatique orale (Cl oral) est d’environ 0,6 l/min. Les métabolites majeurs ont une demi-vie significativement plus longue. L’escitalopram et ses métabolites majeurs sont supposés être éliminés par voie hépatique (métabolisme hépatique) et rénale. La dose est éliminée principalement par voie urinaire sous forme de métabolites.

### Linéarité

La pharmacocinétique est linéaire. L’état d’équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 1 semaine. Des concentrations moyennes à l’équilibre de 50 nmol/l (de 20 à 125 nmol/l) sont atteintes pour une posologie de 10 mg par jour.

### Patients âgés (> 65 ans)

L'escitalopram semble être éliminé plus lentement chez les sujets âgés que chez les jeunes. L'exposition systémique (AUC) est d'environ 50% plus élevée chez les patients âgés en comparaison avec les jeunes volontaires sains (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'escitalopram était environ deux fois plus longue et l'exposition était supérieure d'environ 60 % chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée (critères de Child-Pugh A et B) que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

Une demi-vie plus longue et une augmentation légère de l'AUC avaient été observées avec le citalopram racémique chez les patients présentant une fonction rénale réduite (CLcr 10–53 ml/min). Les concentrations plasmatiques des métabolites n'ont pas été étudiées, mais elles pourraient être augmentées (voir rubrique 4.2).

#### Polymorphisme

Il a été observé que les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2C19 ont une concentration plasmatique d'escitalopram 2 fois plus élevée que les métaboliseurs rapides. Aucune modification significative de l'AUC n'a été observée chez les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2D6 (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'y a pas eu de batteries d'études précliniques conventionnelles menées avec l'escitalopram puisque les études toxicocinétiques et toxicologiques qui ont été menées sur des rats avec l'escitalopram et le citalopram montraient un profil similaire. De ce fait, toutes les informations sur le citalopram peuvent être extrapolées à l'escitalopram.

Dans des études toxicologiques comparatives chez le rat, l'escitalopram et le citalopram ont entraîné une toxicité cardiaque entre autres l'insuffisance cardiaque congestive, après plusieurs semaines de traitement, à des dosages entraînant des effets toxiques généraux. La cardiotoxicité semblait plutôt être liée aux pics de concentrations plasmatiques qu'aux expositions systémiques (AUC). Des pics de concentrations plasmatiques pour lesquels aucun effet indésirable n'a été observé, étaient (8 fois) plus élevés que ceux atteints lors de l'utilisation clinique, alors que l'AUC pour l'escitalopram était seulement 3 à 4 fois plus élevé que l'exposition atteinte lors de l'utilisation clinique. Pour le citalopram, les valeurs AUC étaient, pour le S-énantiomère, 6 à 7 fois plus élevées que la concentration atteinte lors de l'utilisation clinique. Ceci est probablement dû à une influence excessive sur les amines biogènes, c-à-d. secondaire aux effets pharmacologiques primaires, avec pour conséquence des effets hémodynamiques (diminution du débit coronarien) et ischémie. Le mécanisme exact de la cardiotoxicité chez le rat est très peu clair. L'expérience clinique du citalopram, et l'expérience de l'escitalopram dans les essais cliniques, ne montrent pas de corrélation clinique avec ces résultats.

Une augmentation de la teneur en phospholipides de certains tissus a été observée comme par exemple dans le poumon, les épидидymes et le foie après un traitement prolongé avec l'escitalopram et le citalopram sur les rats. Ces constatations dans les épидидymes et dans le foie ont été observées à des expositions similaires à celles chez l'homme. Cet effet est réversible après arrêt du traitement. L'accumulation de phospholipides (phospholipidose) chez l'animal a été observée par rapport à de nombreux médicaments cationiques amphophiles. La pertinence de ce phénomène au regard de l'espèce humaine n'est pas connue.

Lors d'études de toxicité au cours du développement menées chez le rat, des effets embryotoxiques (réduction du poids fœtal et retards réversibles dans l'ossification) ont été observés à une exposition, en termes d'AUC, excédant l'exposition atteinte pendant l'utilisation clinique. Aucune augmentation de la fréquence de malformations n'est survenue. Une étude pré- et post-natale a montré une survie réduite au cours de la période d'allaitement à des expositions, en termes d'AUC, excédant l'exposition atteinte pendant l'utilisation clinique.

Les études animales ont montré que le citalopram, à une exposition bien au-delà de l'exposition humaine, induit une réduction de l'indice de fécondité et l'indice de grossesse, ainsi qu'une réduction en implantation et du sperme anormal. Il n'y a pas de données animales disponibles pour l'escitalopram.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Contenu du comprimé :*

- Lactose monohydraté
- Cellulose microcristalline
- Crospovidone type A
- Talc
- Stéarate de magnésium

*Composition de l'enrobage :*

- Hypromellose
- Gélatine
- Oxyde de fer rouge (E172)
- Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîtes de plaquettes thermoformées blanches en PVC/PVDC/aluminium contenant 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 180 ou 200 comprimés enrobés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruxelles  
Belgique  
Tel. +32 2 4114828

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

ESCIDIVULE 10 mg comprimé enrobé : BE459093

ESCIDIVULE 20 mg comprimé enrobé : BE459102

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

Date de première autorisation : 07/05/2014

Date de renouvellement de l'autorisation : 14/06/2021

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 12/2022

Date d'approbation du texte : 01/2023