

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Escitalopram EG 10 mg filmomhulde tabletten

Escitalopram EG 20 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Escitalopram EG 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg escitalopram (als oxalaat)

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tabet bevat 0,85 mg natrium.

Escitalopram EG 20 mg: Elke tablet bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat)

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tabet bevat 1,70 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Escitalopram EG 10 mg: Ovale (ca. 8,1 x 5,6 mm), witte, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.

*De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.*

Escitalopram EG 20 mg: Ovale (ca. 11,6 x 7,1 mm), witte, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.

*De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.*

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van episoden van depressie in engere zin.

Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie.

Behandeling van sociale angststoornis (sociale fobie).

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Behandeling van een obsessieve compulsieve stoornis.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De veiligheid van doses van meer dan 20 mg per dag werd niet aangetoond.

##### Majeure depressieve episoden

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

Gewoonlijk zijn 2-4 weken nodig om de antidepressieve respons te bereiken. Na het verdwijnen van de symptomen is nog een behandeling van minstens 6 maanden vereist voor consolidatie van de respons.

### Paniekstoornis met of zonder agorafobie.

Aanbevolen wordt om tijdens de 1ste week een aanvangsdosis van 5 mg toe te dienen en de dosering daarna op te voeren tot 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis nog verder worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

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

### Sociale angststoornis

De gewoonlijke dosis is 10 mg eenmaal per dag. Gewoonlijk zijn 2-4 weken nodig om de symptomen te verlichten. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis daarna worden verlaagd tot 5 mg of verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

Sociale angststoornis is een ziekte met een chronisch verloop en daarom wordt een behandeling gedurende 12 weken aanbevolen om de respons te consolideren. Langetermijnbehandeling van patiënten die reageren, werd onderzocht gedurende 6 maanden en kan voor een patiënt individueel overwogen worden om het hervallen te vermijden; het nut van de behandeling moet op regelmatige intervallen opnieuw geëvalueerd worden.

Sociale angststoornis is een welbepaalde diagnostische term voor een specifieke aandoening, die niet mag worden verward met overdreven verlegenheid. Farmacotherapie is enkel aangewezen wanneer de aandoening de professionele en sociale activiteiten significant bemoeilijkt.

De plaats van deze behandeling vergeleken met cognitieve gedragstherapie werd niet bepaald. Farmacotherapie maakt deel uit van een algemene therapeutische strategie.

### Gegeneraliseerde angststoornis

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

Langetermijnbehandeling bij patiënten die reageren, werd gedurende minstens 6 maanden onderzocht bij patiënten die 20 mg/dag toegediend kregen. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige intervallen opnieuw geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

### Obsessieve compulsieve stoornis

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

Aangezien OCD een chronische aandoening is, moeten 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 (> 65 jaar)

De startdosis is 5 mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosering verhoogd worden tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

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

### Pediatrische patiënten

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

#### Verminderde nierfunctie

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

#### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een milde tot matige verminderde leverfunctie is een startdosering van 5 mg per dag gedurende de eerste twee weken van behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosering verhoogd worden tot 10 mg per dag. Voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

#### Trage CYP2C19-metaboliseerders

Voor patiënten, bekend als trage metaboliseerders met betrekking tot CYP2C19, wordt gedurende de eerste twee weken van de behandeling een startdosis van 5 mg per dag aanbevolen.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosering verhoogd worden tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

#### Discontinueringsymptomen waargenomen bij stopzetting van de behandeling

Abrupt stoppen moet vermeden worden. Bij het stoppen van de behandeling met escitalopram moet de dosis progressief worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken, teneinde het risico op discontinueringsymptomen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als onverdraaglijke symptomen optreden als gevolg van een dosisverlaging of van het stoppen van de behandeling, kan het hervatten van de voorheen voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts doorgaan met het verlagen van de dosis, maar in een geleidelijker tempo.

#### Wijze van toediening

Escitalopram EG wordt toegediend als eenmalige dosis per dag en mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele monoamineoxidase-inhibitoren (MAO-inhibitoren) is gecontra-indiceerd wegens het risico op een serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie, enz. (zie rubriek 4.5).

De combinatie van escitalopram met reversibele MAO-A-inhibitoren (bijv. moclobemide) of de reversibele niet-selectieve MAO-inhibitor, linezolid, is gecontra-indiceerd wegens het risico op het optreden van een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

Escitalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of met het aangeboren lange QT-syndroom.

Het gebruik van escitalopram met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De volgende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op de therapeutische klasse van SSRI's (Selectieve Serotonine Reuptake-Inhibitoren).

#### Pediatrische patiënten

Escitalopram EG dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Zelfmoordgedrag (zelfmoordpoging en –gedachten) en vijandigheid (hoofdzakelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in klinisch onderzoek frequenter waargenomen bij

kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva dan bij die behandeld met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, toch een besluit wordt genomen te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken veiligheidsgegevens op lange termijn bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

#### Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen versterkte angstgevoelens ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnen twee weken bij een voortgezette behandeling. Een lage aanvangsdosis wordt aanbevolen om de kans op een anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

#### Epilepsieaanvallen

Het gebruik van escitalopram moet worden gestaakt als een patiënt voor het eerst epilepsieaanvallen ontwikkelt of als het aantal epilepsieaanvallen stijgt (bij patiënten met een reeds eerder gestelde diagnose van epilepsie).

SSRI's dienen te worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen van nabij te worden gevolgd.

#### Manie

SSRI's dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een manie/hypomanie in de anamnese. SSRI's dienen te worden gestaakt bij elke patiënt die een manische fase ingaat.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de bloedsuikerspiegel veranderen (hypoglykemie of hyperglykemie). De dosering van insuline en/of orale hypoglykemische middelen moet misschien worden aangepast.

#### Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcidegerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Aangezien het mogelijk is dat gedurende de eerste weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed opgevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychische aandoeningen waarvoor escitalopram wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kan comorbiditeit bestaan tussen deze aandoeningen en een majeure depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met een majeure depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidegerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed opgevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag aan bij gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten, in het bijzonder patiënten met een hoog risico, dienen nauwgezet gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en van de noodzaak onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

### Acatheisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's werd in verband gebracht met het ontwikkelen van acatheisie, gekenmerkt door een subjectieve onplezierige of verontrustende rusteloosheid en drang te bewegen, vaak gepaard gaand met niet stil kunnen zitten of staan. Dit treedt meestal tijdens de eerste paar weken van de behandeling op. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het schadelijk zijn de dosis te verhogen.

### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk te wijten aan het syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie (SIADH), werd zelden gerapporteerd met het gebruik van SSRI's en verdwijnt over het algemeen vanzelf na staken van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een risico, zoals de bejaarden of patiënten met cirrose, of indien gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

### Hemorragie

Er werden gevallen gemeld van abnormale cutane bloedingen, zoals ecchymosen en purpura, bij de inname van SSRI's. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's innemen, vooral bij gelijktijdige inname met orale anticoagulantia, met geneesmiddelen met een bekende invloed op de werking van de bloedplaatjes (bijv. atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), ticlopidine en dipyridamol), en bij patiënten waarvan bekend is dat zij bloedingsneigingen hebben.

### ECT (elektroconvulsietherapie)

Er is beperkte klinische ervaring met gelijktijdige toediening van SSRI's en ECT. Daarom is voorzichtigheid geboden.

### Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram gelijktijdig gebruikt wordt met geneesmiddelen met serotonerge effecten, zoals sumatriptan of andere triptanen, tramadol en tryptofaan.

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

### Sint-janskruid

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen leiden tot een verhoogde incidentie van nevenwerkingen (zie rubriek 4.5).

### Discontinueringsymptomen waargenomen bij stopzetting van de behandeling

Discontinueringsymptomen na het afbreken van de behandeling komen vaak voor, vooral bij abrupte beëindiging (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bij het stoppen van de behandeling nevenwerkingen op bij ongeveer 25% van de patiënten behandeld met escitalopram en bij 15% van de patiënten behandeld met placebo.

Het risico op discontinueringsymptomen kan afhankelijk zijn van meerdere factoren waaronder de duur en dosering van de therapie en het tempo van de dosisverlaging. De meest frequent gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, zintuigstoornissen (waaronder paresthesie en gewaarwordingen van een elektrische schok), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en zichtstoornissen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig kunnen zijn in intensiteit.

Ze treden gewoonlijk in de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling op, maar er werden zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van zulke symptomen bij patiënten die door onoplettendheid een dosis gemist hadden. Deze symptomen zijn over het algemeen zelflimiterend en verdwijnen gewoonlijk vanzelf binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen aanhouden (2-3

maanden of meer). Daarom wordt geadviseerd dat escitalopram bij stopzetting van de behandeling geleidelijk wordt afgebouwd over een periode van meerdere weken of maanden, naargelang de behoeften van de patiënt (zie "Discontinueringssymptomen waargenomen bij stopzetting van de behandeling", rubriek 4.2).

#### Coronair hartlijden

Daar de klinische ervaring beperkt is, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met coronair hartlijden (zie rubriek 5.3).

#### Verlenging van het QT-interval

Escitalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. Tijdens de postmarketingperiode werden gevallen van verlenging van het QT-interval en van ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, gerapporteerd, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of bij patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie of bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen.

Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhogen het risico op maligne aritmieën en moeten gecorrigeerd worden alvorens de behandeling met escitalopram wordt opgestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening behandeld worden, moet een nieuwe controle van het eeg overwogen worden alvorens de behandeling wordt opgestart.

Als tijdens de behandeling met escitalopram tekenen van hartaritmie optreden, moet de behandeling worden stopgezet en een eeg worden genomen.

#### Nauwehoekglaucoom

SSRI's waaronder escitalopram kunnen een effect hebben op de pupilgrootte en zo mydriase veroorzaken. Dit mydriatische effect kan de ooghoek verkleinen, wat resulteert in een verhoogde intraoculaire druk en nauwehoekglaucoom, vooral bij patiënten die hiervoor gepredisponeerd zijn. Escitalopram dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nauwehoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

#### 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.

#### Hulpstoffen

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**

##### Gecontra-indiceerde combinaties:

##### *Irreversibele niet-selectieve MAOI's*

Gezamenlijk gebruik van escitalopram met een niet-selectieve monoamineoxidase-inhibitor (MAOI) kan ernstige reacties veroorzaken. Gevallen van ernstige reacties werden gemeld bij patiënten aan wie een SSRI werd toegediend in combinatie met een niet-selectieve monoamineoxidase-inhibitor (MAOI) en bij patiënten die de behandeling met een SSRI recent hebben gestaakt en dergelijke behandeling met een MAOI zijn

begonnen (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. 14 Dagen na het staken van een behandeling met een irreversibele MAOI mag met de inname van escitalopram worden gestart. Na het beëindigen van een behandeling met escitalopram moeten ten minste 7 dagen verstrijken voordat met een niet-selectieve, irreversibele MAOI kan worden begonnen.

*Reversibele, selectieve MAO-A-inhibitor (moclobemide)*

Wegens het risico op serotoninesyndroom is de combinatie van escitalopram met een MAO-A-inhibitor zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk blijkt, dient gestart te worden met de laagste aanbevolen dosering en is een verhoogde klinische opvolging vereist.

*Reversibele, niet-selectieve MAO-inhibitor (linezolid)*

Het antibioticum linezolid is een reversibele niet-selectieve MAO-inhibitor en dient niet gegeven te worden aan patiënten die met escitalopram behandeld worden. Indien de combinatie noodzakelijk blijkt, moet ze aan de laagste doses en onder nauw klinisch toezicht worden toegediend (zie rubriek 4.3).

*Irreversibele, selectieve MAO-B-inhibitor (selegiline)*

In combinatie met selegiline (irreversibele MAO-B-inhibitor) is voorzichtigheid geboden wegens het risico op de ontwikkeling van een serotoninesyndroom. Selegilinedoses tot 10 mg per dag werden samen met racemisch citalopram veilig toegediend.

*Verlenging van het QT-interval*

Er werden geen farmacokinetische en farmacodynamische studies uitgevoerd met escitalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van escitalopram en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is gelijktijdige toediening van escitalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiarritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bijv. sparfloxacine, moxifloxacine, erythromycine IV, pentamidine, antimalariamiddelen, meer bepaald halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine), enz, gecontra-indiceerd.

Combinaties die voorzorgen vereisen bij gebruik:

*Serotonerge geneesmiddelen*

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

*Geneesmiddelen die de drempel voor epilepsieaanvallen verlagen*

SSRI's kunnen de drempel voor epilepsieaanvallen verlagen. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruikt worden, die de drempel voor epilepsieaanvallen kunnen verlagen (bijv. antidepressiva (tricyclische antidepressiva, SSRI's), neuroleptica (fenothiazinen, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

*Lithium, tryptofaan*

Gevallen van versterkte effecten werden gemeld bij de toediening van SSRI's in combinatie met lithium of tryptofaan. Daarom moet men voorzichtig zijn bij het gelijktijdige gebruik van SSRI's en deze geneesmiddelen.

*Sint-janskruid*

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen leiden tot een verhoogde incidentie van nevenwerkingen (zie rubriek 4.4).

*Hemorragie*

De effecten op de bloedstolling kunnen gewijzigd worden bij combinatie van escitalopram met orale anticoagulantia. Patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld, moeten nauwgezet bewaakt worden op stollingseffecten wanneer de behandeling met escitalopram wordt aangevangen of gestaakt (zie rubriek 4.4). 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. Zoals geldt voor andere psychotrope geneesmiddelen, is de combinatie met alcohol echter niet aan te raden.

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

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren, aangezien deze aandoeningen het risico op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

### **Farmacokinetische interacties**

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

Escitalopram wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door middel van 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 worden door CYP2D6.

Gelijktijdige toediening van escitalopram en omeprazol 30 mg eenmaal daags (een CYP2C19-inhibitor) resulteerde in een matige toename (ongeveer 50%) van de plasmaconcentraties van escitalopram.

Gelijktijdige toediening van escitalopram en cimetidine 400 mg tweemaal daags (een matig krachtige algemene enzyminhibitor) resulteerde in een matige (ongeveer 70%) toename van de plasmaconcentraties van escitalopram. Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer escitalopram samen met cimetidine wordt toegediend. Een dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

Voorzichtigheid is dus geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19-inhibitoren (bijv. omeprazole, esomeprazole, fluconazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) of cimetidine. Op basis van het toezicht op de bijwerkingen tijdens gelijktijdige behandeling kan een verlaging van de dosis van escitalopram noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

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

Escitalopram is een inhibitor van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram samen wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door dit enzym, en die een smalle therapeutische index hebben, bijv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt voor hartfalen), of sommige geneesmiddelen die werken op het CZS, die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortryptiline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn.

Gelijktijdige toediening met desipramine of metoprolol resulteerde in beide gevallen in 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 is geboden 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 betreffende aan het geneesmiddel blootgestelde zwangerschappen.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Escitalopram EG mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is en enkel na het zorgvuldig tegen elkaar afwegen van de risico's en de baten.

Pasgeborenen moeten geobserveerd worden wanneer het gebruik van Escitalopram EG door de moeder voortduurt tot in de latere stadia van de zwangerschap, vooral in het derde trimester. Abrupt stoppen moet vermeden worden tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen zich voordoen bij de pasgeborene na gebruik van een SSRI/SNRI door de moeder in de latere stadia van de zwangerschap: ademnood, cyanose, apneu, epilepsieaanvallen, instabiele temperatuur, problemen bij het voeden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, geïrriteerdheid, lethargie, aanhoudend huilen, slaperigheid en problemen met slapen. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door serotonerge effecten of stopzettingsverschijnselen. Meestal beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de geboorte.

Epidemiologische gegevens suggereerden dat het gebruik van SSRI's bij zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico betrof ongeveer 5 gevallen op 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen voor.

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, 4.8).

#### Borstvoeding

Verwacht wordt dat escitalopram in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens bij dieren hebben aangetoond dat citalopram de kwaliteit van het sperma kan aantasten (zie rubriek 5.3).

Gevallen gerapporteerd bij mensen die bepaalde SSRI's gebruikten, hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is. Een impact op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot nog toe niet waargenomen.

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

Hoewel is aangetoond dat escitalopram geen invloed uitoefent op de intellectuele functie of de psychomotorische capaciteiten, kan elk psychoactief geneesmiddel afbreuk doen aan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden.

Bijgevolg moeten patiënten gewaarschuwd worden voor het mogelijke risico van een invloed op hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Ongewenste effecten zijn het frequentst tijdens de eerste of tweede week van de behandeling en nemen gewoonlijk in intensiteit en frequentie af bij het voortzetten van de behandeling.

#### Ongewenste effecten in tabelvorm

De ongewenste effecten die bekend zijn voor de SSRI's en die ook werden gerapporteerd voor escitalopram zowel in placebogecontroleerde klinische studies als onder de vorm van spontane postmarketingbijwerkingen worden hierna opgesomd volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn overgenomen van de klinische studies; ze zijn niet placebogecorrigeerd. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,

< 1/100), zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Onaangepaste ADH-secretie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, verhoogde eetlust, gewichtstoename
	Soms	Gewichtsverlies
	Niet bekend	Hyponatriëmie, anorexia <sup>2</sup>
Psychische stoornissen	Vaak	Angst, rusteloosheid, abnormale dromen, Vrouw en man: verminderd libido, Vrouw: anorgasmie
	Soms	Bruxisme, agitatie, zenuwachtigheid, paniekaanvallen, verwarde toestand
	Zelden	Agressie, depersonalisatie, hallucinaties
	Niet bekend	Manie, suïcidale ideeën, suïcidaal gedrag <sup>1</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slapeloosheid, slaperigheid, duizeligheid, paresthesie, tremor
	Soms	Smaakstoornis, slaapstoornis, syncope
	Zelden	Serotoninesyndroom
	Niet bekend	Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsies, psychomotorische rusteloosheid/acathisie <sup>2</sup>
Oogaandoeningen	Soms	Mydriase, gezichtsstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Zelden	Bradycardie
	Niet bekend	QT-verlenging op electrocardiogram, ventriculaire aritmie waaronder torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Sinusitis, geeuwen
	Soms	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Diarree, constipatie, braken, droge mond
	Soms	Gastro-intestinale hemorragieën (inclusief rectale hemorragie)
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Verhoogd zweten
	Soms	Urticaria, alopecie, rash, pruritus
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedemen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Man: ejaculatiestoornis, impotentie
	Soms	Vrouw: metrorragie, menorragie
	Niet bekend	Galactorroe Man: priapisme Postpartumbloeding*
Algemene aandoeningen en	Vaak	Vermoeidheid, pyrexie

<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Oedeem

<sup>1</sup> Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidale gedragingen werden gerapporteerd tijdens de behandeling met escitalopram of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

<sup>2</sup>) Deze gebeurtenissen werden gerapporteerd voor de therapeutische klasse van SSRI's.

\* Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

#### Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogd risico op botfracturen zien bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt is onbekend.

#### Discontinueringssymptomen waargenomen bij stopzetting van de behandeling

Het stoppen van de behandeling met SSRI's/SNRI's (in het bijzonder wanneer abrupt) leidt vaak tot discontinueringssymptomen. De meest frequent gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, zintuigstoornissen (waaronder paresthesie en gewaarwordingen van een elektrische schok), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en gezichtsstoornissen. Over het algemeen zijn deze gebeurtenissen licht tot matig en zelflimiterend van aard. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn en/of langer duren. Het wordt daarom aanbevolen geleidelijk te stoppen door de dosis stapsgewijs te verlagen wanneer behandeling met escitalopram niet langer vereist is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Verlenging van het QT-interval

Tijdens de postmarketingperiode werden gevallen van verlenging van het QT-interval en van ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, gerapporteerd, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

#### 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. Beroepsoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

#### Toxiciteit

De klinische gegevens betreffende een overdosering met escitalopram zijn beperkt en bij vele gevallen is er sprake van een gelijktijdige overdosering met andere middelen. In de meeste gevallen werden lichte of geen symptomen gemeld. Fatale gevallen van overdosering met escitalopram werden zelden gerapporteerd met escitalopram alleen; het merendeel van de gevallen betrof een overdosering met gelijktijdig gebruikte medicatie. Doseringen tussen 400 mg en 800 mg escitalopram alleen werden ingenomen zonder ernstige symptomen.

#### Symptomen

Symptomen waargenomen bij gerapporteerde overdosering met escitalopram omvatten symptomen die hoofdzakelijk verband houden met het centrale zenuwstelsel (gaande van duizeligheid, tremor en agitatie tot zeldzame gevallen van serotoninesyndroom, convulsies en coma), het maagdarfstelsel (misselijkheid/braken), het hart- en bloedvatstelsel (hypotensie, tachycardie, QT-intervalverlenging en aritmie) en stoornissen van de vocht- en elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie).

#### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Maak en houd een luchtweg vrij, zorg voor voldoende zuurstoftoevoer en ondersteun de ademhaling. Een maagspoeling en het gebruik van actieve kool moeten overwogen worden. Een maagspoeling moet zo snel mogelijk worden uitgevoerd na orale inname. Bewaking van hart- en levensfuncties wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Ecg-bewaking is aan te raden in geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, of bij patiënten met een gewijzigd metabolisme, bijv. leverinsufficiëntie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers

ATC-code: N 06 AB 10

#### Werkingsmechanisme

Escitalopram is een selectieve inhibitor van de serotonine (5-HT)-heropname met een hoge affiniteit voor de primaire bindingssite. Hij bindt eveneens aan een allosterische site op de serotoninetransporter, met een 1000-voudige lagere affiniteit.

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

De remming van 5-HT heropname is het enige aannemelijke werkingsmechanisme dat de farmacologische en klinische effecten van escitalopram verklaart.

#### Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ecg-studie met gezonde proefpersonen bedroeg de verandering van de QTc (Fridericia-correctie) ten opzichte van de aanvangswaarde 4,3 msec (90% BI: 2,2; 6,4) bij de dosis van 10 mg/dag en 10,7 msec (90% BI: 8,6; 12,8) bij de supratherapeutische dosis van 30 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Majeure depressieve episoden*

In drie van de vier dubbelblinde, placebogecontroleerde kortetermijnstudies (8 weken) werd escitalopram werkzaam bevonden in de acute behandeling van majeure depressieve episoden. In een langetermijnstudie met betrekking tot de preventie van recidieven werden 274 patiënten, die gereageerd hadden gedurende een beginfase van 8 weken “open label”-behandeling met escitalopram 10 of 20 mg per dag, gerandomiseerd om de behandeling met escitalopram voort te zetten aan dezelfde dosis of met placebo gedurende 36 weken. In deze studie was voor de patiënten die verder escitalopram kregen gedurende de daarop volgende 36 weken, de tijdspanne voor recidieven significant langer in vergelijking met de tijdspanne voor de patiënten die verder behandeld werden met placebo.

##### *Sociale angststoornis*

Escitalopram was doeltreffend zowel in drie kortetermijnstudies (12 weken) als in een 6 maanden durende studie, ter preventie van recidieven van sociale angststoornis bij patiënten die reageerden. In een 24 weken durende dose-finding studie werd de doeltreffendheid van 5, 10 en 20 mg escitalopram aangetoond.

##### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Escitalopram, gedoseerd aan 10 en 20 mg per dag was doeltreffend in vier op de vier placebogecontroleerde studies.

Uit verzamelde gegevens van drie studies met gelijkaardige opzet met 421 patiënten behandeld met escitalopram en 419 behandeld met placebo, waren er respectievelijk 47,5% en 28,9% patiënten die reageerden en respectievelijk 37,1% en 20,8% patiënten in remissie. Vanaf week 1 werd een aangehouden effect waargenomen.

In een 24-76 weken gerandomiseerde studie bij 373 patiënten, die gereageerd hadden tijdens een initiële 12 weken durende “open label”-behandeling, werd met escitalopram 20 mg per dag een blijvende doeltreffendheid aangetoond.

#### *Obsessieve compulsieve stoornis*

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

De preventie van recidieven werd aangetoond voor zowel 10 mg als 20 mg escitalopram per dag bij patiënten die reageerden op escitalopram in een 16 weken durende “open label”-periode en die geïncludeerd werden in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van 24 weken.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absorptie is bijna volledig en onafhankelijk van voedselinname. (De gemiddelde duur tot maximumconcentratie (gemiddelde  $T_{max}$ ) bedraagt 4 uur na een meervoudige inname). Zoals met racemisch citalopram wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram ongeveer 80% bedraagt.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume ( $V_{d,B}/F$ ) na orale toediening bedraagt ongeveer 12 tot 26 l/kg. De plasmaproteïnebinding bedraagt minder dan 80% voor escitalopram en de belangrijkste metabolieten ervan.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) na meervoudige doses bedraagt ongeveer 30 uur en de orale plasmaklaring ( $Cl_{oraal}$ ) ongeveer 0,6 l/min. De voornaamste metabolieten hebben een significant langere halfwaardetijd. Escitalopram en de voornaamste metabolieten worden verondersteld zowel via de lever (metabolisch) als via de nieren geëlimineerd te worden, waarbij het grootste gedeelte van de dosis in de vorm van metabolieten in de urine wordt uitgescheiden.

### Lineariteit

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

### Oudere patiënten (> 65 jaar)

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

#### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh criteria A en B) was de halfwaardetijd van escitalopram ongeveer verdubbeld en de blootstelling ongeveer 60% hoger dan bij personen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

#### Verminderde nierfunctie

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

#### Polymorfisme

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

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

Er werd geen volledig standaard preklinisch onderzoek uitgevoerd met escitalopram, vermits de overbruggende toxicokinetische en toxicologische studies uitgevoerd bij ratten met zowel escitalopram als citalopram een gelijkaardig profiel aantoonde. Om die reden kan alle informatie met betrekking tot citalopram worden geëxtrapoleerd naar escitalopram.

In vergelijkende toxicologische studies bij ratten veroorzaakten escitalopram en citalopram cardiale toxiciteit, waaronder congestief hartfalen, na behandeling gedurende enkele weken aan doses verantwoordelijk voor algemene toxiciteit. De cardiotoxiciteit bleek eerder gecorreleerd te zijn aan de piekplasmaconcentraties dan aan de systemische blootstelling (AUC).

Piekplasmaconcentraties bij “no-effect-level” waren (8 maal) hoger dan deze die bij klinisch gebruik worden bereikt, terwijl de AUC voor escitalopram slechts 3 tot 4 maal hoger was dan de blootstelling bereikt bij klinisch gebruik. Voor citalopram waren de AUC-waarden voor het S-enantiomeer 6 tot 7 maal hoger dan de blootstelling bereikt bij klinisch gebruik. Deze bevindingen zijn waarschijnlijk te wijten aan een overdreven invloed op de biogene amines, d.w.z. secundair aan de primaire farmacologische effecten, met hemodynamische effecten (daling van de coronaire doorstroming) en ischemie tot gevolg. Het exacte mechanisme van de cardiotoxiciteit bij ratten is echter onduidelijk. Klinische ervaring met citalopram en de ervaring met escitalopram in de klinische studies tonen geen klinische correlatie voor deze bevindingen.

Na een langere behandelingsduur met escitalopram en citalopram bij ratten werd in sommige weefsels, bijv. in de longen, de epididymis en de lever, een verhoogde inhoud van fosfolipiden gevonden. De bevindingen in de epididymis en de lever werden vastgesteld na blootstelling gelijkaardig aan die bij de mens. Dit effect is omkeerbaar na het stoppen van de behandeling. Bij dieren werd accumulatie van fosfolipiden waargenomen (fosfolipidosis) in verband met een groot aantal kationische amfifiele geneesmiddelen. Of dit fenomeen enige significante relevantie heeft voor de mens, is niet bekend.

Tijdens de studie bij de rat betreffende de toxiciteit op de ontwikkeling werden embryotoxische effecten (verminderd foetaal gewicht en omkeerbare vertraging van de beendervorming) waargenomen na blootstelling in termen van AUC hoger dan die bereikt tijdens klinisch gebruik. Er werd geen verhoogd aantal misvormingen waargenomen. Een pre- en postnatale studie toonde een verminderde overleving tijdens de lactatieperiode aan bij blootstelling in termen van AUC hoger dan die bereikt tijdens klinisch gebruik.

Gegevens bij dieren hebben aangetoond dat citalopram de vruchtbaarheids- en zwangerschapsindex en het aantal innestelingen vermindert, alsook abnormaal sperma induceert na blootstelling die veel hoger is dan het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld. Voor escitalopram zijn geen gegevens bij dieren voorhanden met betrekking tot dit aspect.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern*

microkristallijne cellulose (E460)  
natriumcroscarmellose (E468)  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
magnesiumstearaat (E470b)

*Filmomhulling tablet:*

hyromellose (E464)  
titaandioxide (E171)  
macrogol 400

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

OPA/Alu/PVC-Aluminiumblisterverpakkingen met  
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 200 tabletten (blisterverpakkingen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Escitalopram EG 10 mg filmomhulde tabletten: BE439354  
Escitalopram EG 20 mg filmomhulde tabletten: BE439363

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/06/2013.

Datum van laatste verlenging: 09/11/2015.

**10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2021.

Datum van herziening van de tekst: 12/2020.