

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Escitalopram Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten  
Escitalopram Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten  
Escitalopram Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Escitalopram Sandoz 5 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg escitalopram (als oxalaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 65,07 mg lactose (als monohydraat).

*Escitalopram Sandoz 10 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg escitalopram (als oxalaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 86,67 mg lactose (als monohydraat).

*Escitalopram Sandoz 20 mg:*

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 173,34 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Escitalopram Sandoz 5 mg: Witte, ronde, filmomhulde tablet, met een diameter van 5,7-6,3 mm.

Escitalopram Sandoz 10 mg: witte, ovale filmomhulde tablet met een breukstreep aan één kant, met een lengte van 7,7-8,3 mm en een breedte van 5,2-5,8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Escitalopram Sandoz 20 mg: witte, ronde filmomhulde tablet met een kruisvormige breukstreep aan beide kanten, met een diameter van 9,2-9,8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in vier 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 veralgemeende angststoornis.  
Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornis.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De veiligheid van dosissen hoger dan 20 mg per dag is niet aangetoond.

#### *Episoden van depressie in engere zin*

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

Meestal moet men 2 tot 4 weken wachten op de antidepressieve respons. Na het verdwijnen van de symptomen moet de behandeling minimaal 6 maanden worden voortgezet voor consolidering van de respons.

#### *Paniekstoornis met of zonder agorafobie*

De eerste week wordt een startdoserings van 5 mg aanbevolen voor de dosering wordt verhoogd tot 10 mg per dag. De dosering mag verder worden verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag, afhankelijk van de respons van de patiënt.

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

#### *Sociale angststoornis*

De gebruikelijke dosis is 10 mg, eenmaal per dag. Meestal moet men 2 tot 4 weken wachten op de verlichting van de symptomen. De dosering mag daarna, afhankelijk van de respons van de patiënt, worden verlaagd tot 5 mg of verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag.

Sociale angststoornis is een aandoening met een chronisch verloop en een behandeling van 12 weken wordt aanbevolen om de respons te bestendigen. Een langetermijnbehandeling van responders werd gedurende 6 maanden onderzocht en kan op individuele basis worden overwogen om een relaps te voorkomen; de gunstige effecten van de behandeling moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw worden geëvalueerd.

Sociale angststoornis is een goed gedefinieerde diagnostische benaming van een specifieke aandoening, die niet mag worden verward met overmatige verlegenheid. Een farmacotherapie is alleen geïndiceerd als de stoornis significant interfereert met professionele en sociale activiteiten.

De plaats van die behandeling in vergelijking met cognitieve en gedragstherapie werd niet onderzocht. Farmacotherapie maakt deel uit van een therapeutisch totaalbeleid.

#### *Veralgemeende angststoornis*

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

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

#### *Obsessieve-compulsieve stoornis*

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

Aangezien OCS een chronische ziekte is, moeten de patiënten voldoende lang worden behandeld om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

De gunstige effecten van de behandeling en de dosering moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

#### *Ouderen (> 65 jaar)*

De startdoserings is 5 mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosering worden verhoogd tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2). De werkzaamheid van escitalopram bij sociale angststoornis werd niet onderzocht bij oudere patiënten.

#### *Pediatrische patiënten (< 18 jaar)*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ( $CL_{CR}$  lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

### *Leverinsufficiëntie*

Er wordt aangeraden te starten met 5 mg per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de respons van de patiënt mag de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag. Waakzaamheid en extra voorzichtige dosisverhoging worden aangeraden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

### *Traag CYP2C19-metabolisme*

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een traag CYP2C19-metabolisme hebben, wordt aangeraden te starten met een dosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling. Afhankelijk van de respons van de patiënt mag de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

### *Ontwenningssverschijnselen die worden gezien bij stopzetting van de behandeling*

Een plotselinge stopzetting moet worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met escitalopram moet de dosering geleidelijk worden verlaagd over een periode van minstens een tot twee weken om het risico van ontwenningssverschijnselen tegen te gaan (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er ondraaglijke symptomen optreden na verlaging van de dosering of bij stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen de eerder voorgeschreven dosering te hervatten. Daarna kan de arts de dosering opnieuw verlagen, maar dan geleidelijker.

Escitalopram Sandoz 10, 20 mg filmomhulde tabletten: De deelbare tabletpresentatie maakt een flexibele dosering mogelijk. Als patiënten echter de tablet niet op de juiste manier kunnen verdelen, verdient een tablet met een lagere sterkte de voorkeur.

### Wijze van toediening

Escitalopram wordt eenmaal per dag toegediend en mag worden ingenomen met of zonder voedsel.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Concomitante behandeling met niet-selectieve, irreversibele monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd gezien het risico op serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie enz. (zie rubriek 4.5).

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

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

Escitalopram is gecontra-indiceerd samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

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

De volgende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor de therapeutische klasse van de SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers).

### Pediatrische patiënten

Escitalopram mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Aan zelfmoord gerelateerd gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (vooral agressie, opstandig gedrag en woede) werden in klinische studies vaker gezien bij pediatrische patiënten die werden behandeld met antidepressiva dan bij diegenen die werden behandeld met een placebo. Als op klinische gronden toch wordt beslist om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden van zelfmoordsymptomen. Bovendien zijn er geen gegevens over de veiligheid op lange termijn bij pediatrische patiënten wat de groei, de rijping en de cognitieve en gedragsontwikkeling betreft.

### Paradoxe angst

Sommige patiënten met een paniekstoornis kunnen meer angstsymptomen vertonen in het begin van de behandeling met antidepressiva. Die paradoxale reactie verdwijnt gewoonlijk binnen twee weken bij voortzetting

van de behandeling. Een lage startdosering wordt aangeraden om de waarschijnlijkheid van een anxiogeen effect te verlagen (zie rubriek 4.2).

#### Epilepsieaanvallen

Escitalopram moet worden stopgezet als een patiënt voor de eerste keer epilepsieaanvallen krijgt of als de frequentie van de epilepsieaanvallen toeneemt (bij patiënten met een vroegere diagnose van epilepsie). SSRI's moeten worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie, en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten van dichtbij worden gevolgd.

#### 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.

#### Manie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van SSRI's bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. SSRI's moeten worden stopgezet bij een patiënt die in een manische fase gaat.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI de glykemiecontrole beïnvloeden (hypoglykemie of hyperglykemie). Het kan zijn dat de dosering van insuline en/of orale antidiabetica moet worden aangepast.

#### Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie gaat gepaard met een hoger risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde evenementen). Het risico houdt aan tot er een significante remissie optreedt. Aangezien het enkele weken kan duren voordat er een verbetering optreedt, moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd totdat deze verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het zelfmoordrisico kan toenemen tijdens de vroege fasen van herstel.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor Escitalopram Sandoz wordt voorgeschreven, kunnen ook gepaard gaan met een hoger risico op aan zelfmoord gerelateerde evenementen. Bovendien kunnen die aandoeningen samen voorkomen met een depressie. Bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen moeten dus dezelfde voorzorgsmaatregelen worden genomen als bij de behandeling van patiënten met een depressie.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde evenementen of patiënten met duidelijke zelfmoordgedachten voor de start van de behandeling lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen heeft aangetoond dat het risico op zelfmoordgedrag hoger is met antidepressiva dan met een placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Vooraf in het begin van de behandeling en na een dosis aanpassing moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd, vooral patiënten die een hoog risico lopen. De patiënten (en hulpverleners van de patiënten) moeten de raad krijgen te letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragsveranderingen en moeten onmiddellijk medisch advies vragen als dergelijke symptomen optreden.

#### Akathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's werd in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie. Akathisie wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of hinderlijke rusteloosheid en bewegingsdrang die vaak gepaard gaat met een onvermogen om stil te zitten of te staan. Die kans is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die die symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

#### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk ten gevolge van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd zelden gerapporteerd bij gebruik van SSRI's en verdwijnt doorgaans bij stopzetting van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten zoals ouderen en patiënten met cirrose of bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

### Bloeding

Er werd met SSRI's melding gemaakt van abnormale huidbloedingen zoals ecchymosen en purpura.

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 concomitant gebruik met orale anticoagulantia, met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze invloed uitoefenen op de plaatjesfunctie (bijv. atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's), ticlopidine en dipyridamol) en bij patiënten met een bekende bloedingsneiging.

### ECT (elektroconvulsiotherapie)

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

### Serotoninesyndroom

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

In zeldzame gevallen is een serotoninesyndroom beschreven bij patiënten die SSRI's gebruikten samen met serotonerge geneesmiddelen. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kan wijzen op de ontwikkeling van die aandoening. Indien dit gebeurt, moet de behandeling met de SSRI en de serotonerge geneesmiddelen onmiddellijk worden afgebroken en een symptomatische behandeling worden opgestart.

### Sint-janskruid

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidengeneesmiddelen die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan aanleiding geven tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

### Ontwenningssverschijnselen die worden gezien bij stopzetting van de behandeling

Als de behandeling wordt stopgezet, treden vaak ontwenningssymptomen op, vooral als de behandeling abrupt wordt stopgezet (zie rubriek 4.8). In klinische studies werden bijwerkingen gezien na stopzetten van de behandeling bij ongeveer 25% van de patiënten die werden behandeld met escitalopram en bij 15% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

Het risico op ontwenningssverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, zoals de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosering wordt verlaagd. Duizeligheid, gevoelstoornissen (met inbegrip van paresthesie en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (met inbegrip van insomnie en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest voorkomende reacties. Doorgaans zijn die symptomen licht of matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn.

Ze treden gewoonlijk op de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden overgeslagen.

Doorgaans verdwijnen die symptomen vanzelf, gewoonlijk binnen 2 weken, maar bij sommige mensen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden escitalopram bij afbreken van de behandeling geleidelijk af te bouwen over een periode van verschillende weken tot maanden, afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie "Ontwenningssverschijnselen die worden gezien na stopzetting van de behandeling", rubriek 4.2).

### Coronairlijden

Omdat er slechts beperkte klinische ervaring bestaat, is omzichtigheid geboden bij patiënten met coronairlijden (zie rubriek 5.3).

### Verlenging van het QT-interval

Escitalopram veroorzaakt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. Tijdens de postmarketingperiode werden gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire ritmestoornissen waaronder torsade de pointes gemeld, overwegend bij patiënten van het vrouwelijke geslacht, met hypokaliëmie of een vooraf 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 een significante bradycardie en bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of ongecompenseerd hartfalen.

Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhogen het risico op maligne ritmestoornissen en moeten worden gecorrigeerd voor de behandeling met escitalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld, moet een ecg-controle worden overwogen voor de behandeling wordt gestart.

Als er tekenen van hartritmestoornis optreden tijdens de behandeling met escitalopram, moet de behandeling worden stopgezet en moet een ecg worden uitgevoerd.

#### Geslotenkamerhoekglaucoom

SSRI's waaronder escitalopram kunnen een effect op de pupilgrootte hebben en aldus mydriase veroorzaken. Dit mydriatische effect kan leiden tot een vernauwing van de ooghoek, waardoor de intraoculaire druk toeneemt en een geslotenkamerhoekglaucoom kan ontstaan, vooral bij gepredisponeerde patiënten. Escitalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geslotenkamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

#### Escitalopram Sandoz bevat lactose en natrium

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

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

#### **Farmacodynamische interacties**

##### Combinaties die niet mogen worden gebruikt:

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

Er zijn gevallen van ernstige reacties gerapporteerd bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een niet-selectieve, irreversibele monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer), en bij patiënten die recentelijk een behandeling met een SSRI hadden stopgezet en bij wie een behandeling met een dergelijke MAO-remmer werd gestart (zie rubriek 4.3). In sommige gevallen ontwikkelden de patiënten een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.8).

Escitalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers. Escitalopram mag worden gestart 14 dagen na stopzetting van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer. Na stopzetting van een behandeling met escitalopram moet minstens 7 dagen worden gewacht voor een niet-selectieve, irreversibele MAO-remmer wordt gestart.

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

Gezien het risico op serotoninesyndroom is de combinatie van escitalopram met een MAO-A-remmer zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien deze combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet worden gestart met een minimale aanbevolen dosis en moet de klinische controle worden opgevoerd.

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

Het antibioticum linezolide is een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer en mag niet worden gegeven aan patiënten die worden behandeld met escitalopram. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet ze worden gegeven in de minimale doseringen en onder nauwgezette klinische monitoring (zie rubriek 4.3).

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

In combinatie met selegiline (een irreversibele MAO-B-remmer), is omzichtigheid geboden, wegens het risico op een serotoninesyndroom. Selegilinedoses tot 10 mg/dag werden zonder veiligheidsproblemen samen toegediend met racemisch citalopram.

##### *Verlenging van het QT-interval*

Er werden geen farmacokinetische en farmacodynamische studies uitgevoerd met escitalopram in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van escitalopram en die geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is gelijktijdige toediening van escitalopram met

geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en klasse III-antiarritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycine i.v., pentamidine, antimalariamiddelen vooral halofantrine) en bepaalde antihistaminica (astemizol, hydroxyzine, mizolastine) gecontra-indiceerd.

#### Combinaties die bij gebruik voorzorgen vereisen:

##### *Serotonerge geneesmiddelen*

Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (zoals tramadol, sumatriptan en andere triptanen) kan leiden tot een serotoninesyndroom.

##### *Geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen*

SSRI's kunnen de epilepsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij concomitant gebruik met andere geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (bv. antidepressiva, (tricyclische antidepressiva, SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

##### *Lithium, tryptofaan*

Er zijn meldingen geweest van versterkte effecten van SSRI's bij gelijktijdig gebruik met lithium of tryptofaan en daarom is omzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van SSRI's en deze geneesmiddelen.

##### *Sint-janskruid*

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidengeneesmiddelen die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan aanleiding geven tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

##### *Bloeding*

Combinatie van escitalopram met orale anticoagulantia kan de anticoagulerende eigenschappen beïnvloeden. De stolling van patiënten die worden behandeld met orale anticoagulantia, moet nauwlettend worden gecontroleerd wanneer escitalopram wordt opgestart of stopgezet (zie rubriek 4.4).

Concomitant gebruik van niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) kan de bloedingsneiging verhogen (zie rubriek 4.4).

##### *Alcohol*

Er worden geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties verwacht tussen escitalopram en alcohol. Desondanks is de combinatie met alcohol net als bij andere psychotrope geneesmiddelen niet raadzaam.

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

Voorzichtigheid is geboden bij concomiterend gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren omdat deze aandoeningen het risico op ernstige aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

#### **Farmacokinetische interacties**

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

Het metabolisme van escitalopram wordt vooral gemedieerd door CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen ook bijdragen tot het metabolisme, maar in geringere mate. Het metabolisme van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) blijkt gedeeltelijk te worden gekatalyseerd door CYP2D6.

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

Gelijktijdige toediening van escitalopram en cimetidine 400 mg (een matig krachtige algemene enzymremmer), tweemaal per dag, gaf aanleiding tot een matige stijging (ongeveer 70%) van de plasmaconcentratie van escitalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van escitalopram in combinatie met cimetidine. Een aanpassing van de dosering kan wenselijk zijn.

Voorzichtigheid is dus geboden bij concomitant gebruik met CYP2C19-remmers (bv. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosering van escitalopram kan noodzakelijk zijn naargelang van de monitoring van de bijwerkingen tijdens concomitante behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Escitalopram is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van escitalopram met geneesmiddelen die vooral door dat enzym worden gemetaboliseerd en een smalle therapeutische index hebben, bv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (bij gebruik bij hartfalen) of sommige geneesmiddelen die inwerken op het CZS en vooral worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Een aanpassing van de dosering kan vereist zijn.

Gelijktijdige toediening met desipramine of metoprolol gaf in beide gevallen aanleiding tot een verdubbeling van de plasmaconcentratie van deze twee CYP2D6-substraten.

*In-vitro* studies hebben aangetoond dat escitalopram ook een zwakke remming van CYP2C19 kan veroorzaken. Omzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19.

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

##### Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens over het gebruik van escitalopram tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Escitalopram Sandoz mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij absoluut noodzakelijk en enkel na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Neonaten moeten worden geobserveerd indien het gebruik van Escitalopram Sandoz door de moeder werd voortgezet gedurende de latere stadia van de zwangerschap, met name in het derde trimester. Plotselinge stopzetting tijdens de zwangerschap moet worden vermeden.

De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden als de moeder SSRI/SNRI heeft gebruikt in de latere stadia van de zwangerschap: respiratoire distress, cyanose, apneu, convulsies, instabiliteit van de temperatuur, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapmoeilijkheden. Die symptomen kunnen te wijten zijn aan serotoninerge effecten of aan ontweningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (< 24 uur) na de bevalling.

Volgens epidemiologische gegevens zou het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kunnen verhogen. Het vastgestelde risico was ongeveer 5 gevallen per 1.000 zwangerschappen. In de algemene bevolking doen er zich 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

Het is te verwachten dat escitalopram wordt afgescheiden in moedermelk. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling.

##### Vruchtbaarheid

In dieronderzoek is aangetoond dat citalopram de kwaliteit van het sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3). Gevalsbeschrijvingen bij de mens met sommige SSRI's hebben uitgewezen dat een effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is. Tot nog toe werd geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Er is aangetoond dat escitalopram de intellectuele of psychomotorische functie niet beïnvloedt, maar elk psychoactief geneesmiddel kan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden beïnvloeden.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat het risico bestaat dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen worden aangetast.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen komen het vaakst voor tijdens de eerste of tweede week van de behandeling en ze worden gewoonlijk minder intens en minder frequent bij voortzetting van de behandeling.



### Opsomming van bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder worden de bijwerkingen die kunnen optreden met SSRI's en die ook met escitalopram werden gerapporteerd in placebogecontroleerde klinische studies of spontaan in de postmarketingbewaking, opgesomd volgens de systeem-/orgaanklasse en de frequentie.

De frequenties zijn afkomstig van klinische studies; ze zijn niet gecorrigeerd voor de placebo.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $\leq 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1.000$ ), zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Frequentie onbekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Frequentie onbekend	Verstoorde ADH-productie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Minder eetlust, meer eetlust, gewichtstoename
	Soms	Gewichtsdeling
	Frequentie onbekend	Hyponatriëmie, anorexie <sup>1</sup>
Psychische stoornissen	Vaak	Angst, rusteloosheid, abnormale dromen, verminderd libido Vrouwen: anorgasmie
	Soms	Tandenknarsen, agitatie, zenuwachtigheid, paniekaanval, verwardheid
	Zelden	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie
	Frequentie onbekend	Manie, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag <sup>2</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Insomnie, somnolentie, duizeligheid, paresthesie, tremor
	Soms	Smaakstoornissen, slaapstoornissen, syncope
	Zelden	Serotoninesyndroom
	Frequentie onbekend	Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische traagheid/akathisie <sup>1</sup>
Oogaandoeningen	Soms	Mydriase, gezichtsstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Zelden	Bradycardie
	Frequentie onbekend	Verlengd QT op het electrocardiogram, ventriculaire ritmestoornissen met inbegrip van torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Frequentie onbekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Sinusitis, geeuwen
	Soms	Epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree, constipatie, braken, droge mond
	Soms	Maagdarmbloeding (met inbegrip van rectale bloeding)
Lever- en galaandoeningen	Frequentie onbekend	Hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Meer zweten
	Soms	Urticaria, alopecia, huiduitslag, pruritus
	Frequentie onbekend	Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Gewrichtspijn, spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Frequentie onbekend	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Mannen: ejaculatiestoornissen, impotentie
	Soms	Vrouwen: metrorragie, menorragie
	Frequentie onbekend	Galactorroe, Mannen: priapisme

		Postpartumbloeding <sup>3</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, koorts
	Soms	Oedeem

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

<sup>2</sup> Gevallen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens behandeling met escitalopram of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

#### Verlenging van het QT-interval

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

#### Klasse-effecten

In epidemiologische studies, die hoofdzakelijk werden uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, is een hoger risico op botfracturen vastgesteld bij de patiënten die SSRI's of TCA's kregen. Het mechanisme van dat risico is niet bekend.

#### Ontwenningssverschijnselen die worden gezien bij stopzetting van de behandeling

Stopzetting van SSRI's/SNRI's (vooral een abrupte stopzetting) leidt vaak tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (met inbegrip van paresthesie en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (met inbegrip van insomnie en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele labiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen zijn de meest voorkomende reacties. Doorgaans zijn die symptomen licht of matig en gaan ze vanzelf weer over, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of lang aanhouden. Daarom wordt aangeraden de behandeling met escitalopram, als ze niet langer nodig is, langzaam stop te zetten door de dosering geleidelijk te verlagen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Het melden van bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

#### Toxiciteit

Klinische gegevens over overdosering van escitalopram zijn beperkt en in veel gevallen was er een concomitante overdosering van andere geneesmiddelen. In de meeste gevallen werden lichte of geen symptomen gerapporteerd. Fatale gevallen van overdosering van escitalopram zijn zelden beschreven met escitalopram alleen; in de meeste gevallen was er sprake van overdosering van een combinatie van geneesmiddelen. Er zijn doseringen van 400 tot 800 mg escitalopram alleen ingenomen zonder ernstige symptomen.

#### Symptomen

Symptomen die werden gezien bij een gerapporteerde overdosering van escitalopram, waren symptomen die hoofdzakelijk te maken hadden met het centrale zenuwstelsel (gaande van duizeligheid, tremor en agitatie tot zeldzame gevallen van serotoninesyndroom, convulsie en coma), het maag-darmsysteem (nausea/braken) en het cardiovasculaire systeem (hypotensie, tachycardie, verlengd QT-interval en ritmestoornissen), elektrolytenstoornissen en stoornissen van de vochtbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie).

#### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Maak de luchtwegen open en hou ze open, zorg voor een voldoende zuurstoftoevoer en ademhalingsfunctie. Een maagspoeling en gebruik van actieve kool moeten worden overwogen. Een maagspoeling moet zo snel mogelijk na orale inname gebeuren. Er wordt aangeraden de cardiale en vitale tekens te controleren en algemene symptomatische ondersteunende maatregelen te nemen. Ecg-monitoring is raadzaam in geval van overdosering, bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmie, bij patiënten die concomitante geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, of bij patiënten met stoornissen van het metabolisme, bijv. leverinsufficiëntie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers

ATC-code: N 06 AB 10

#### Werkingsmechanisme

Escitalopram een selectieve remmer van de heropname van serotonine (5-HT) met een hoge affiniteit voor de primaire bindingsplaats. Escitalopram bindt zich ook aan een allosterische plaats op de serotoninetransporter met een 1.000-maal lagere affiniteit.

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

Remming van de 5-HT-heropname is waarschijnlijk het enige werkingsmechanisme dat de farmacologische en klinische effecten van escitalopram verklaart.

#### Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ecg-studie bij gezonde proefpersonen bedroeg de verandering van het QTc-interval (Fridericiacorrectie) ten opzichte van de beginwaarde 4,3 msec (90% BI 2,2-6,4) met de dosering van 10 mg/dag en 10,7 msec (90% BI 8,6-12,8) met de suprathérapeutische dosering van 30 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

#### Klinische doeltreffendheid

##### *Episoden van depressie in engere zin*

Escitalopram heeft zijn doeltreffendheid bewezen voor de acute behandeling van episodes van depressie in engere zin in drie of vier dubbelblinde, placebogecontroleerde kortetermijnstudies (8 weken). In een langetermijnstudie naar de preventie van recidieven werden 274 patiënten met een goede respons tijdens de initiële 8 weken van een open label behandelingsfase met escitalopram 10 of 20 mg/dag, gerandomiseerd en kregen verder escitalopram in dezelfde dosis of een placebo, gedurende maximaal 36 weken. In deze studie was de tijd tot recidief significant langer bij de patiënten bij wie de behandeling met escitalopram werd voortgezet gedurende deze fase van 36 weken dan de patiënten die werden behandeld met placebo.

##### *Sociale angststoornis*

Escitalopram was doeltreffend in drie kortetermijnstudies (12 weken) en bij responders in een studie van 6 maanden ter preventie van relaps van sociale angststoornis. In een dosisbepalingsstudie van 24 weken werd de werkzaamheid van escitalopram 5, 10 en 20 mg aangetoond.

##### *Veralgemeende angststoornis*

Escitalopram in een dosering van 10 en 20 mg/dag was doeltreffend in vier van de vier placebogecontroleerde studies.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van drie studies met een soortgelijk design met in het totaal 421 patiënten die werden behandeld met escitalopram, en 419 patiënten die werden behandeld met een placebo, bedroeg het percentage responders respectievelijk 47,5% en 28,9% en het percentage remissie 37,1% en 20,8%. Vanaf week 1 werd een aanhoudend effect gezien.

Behoud van werkzaamheid van escitalopram 20 mg/dag werd aangetoond in een gerandomiseerde studie met escitalopram als onderhoudstherapie gedurende 24 tot 76 weken bij 373 patiënten die tijdens de initiële open behandeling van 12 weken hadden gereageerd.

##### *Obsessieve-compulsieve stoornis*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische studie was er na 12 weken een verschil in de totale Y-BOCS-score tussen escitalopram 20 mg/dag en de placebo. Na 24 weken was zowel escitalopram 10 mg/d als escitalopram 20 mg/d doeltreffender dan de placebo.

Preventie van relaps werd aangetoond met escitalopram 10 en 20 mg/dag bij patiënten die hadden gereageerd op escitalopram tijdens een open periode van 16 weken en die waren opgenomen in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van 24 weken.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absorptie is bijna volledig en hangt niet af van de voedselinname. (Gemiddelde tijd tot maximale concentratie (gemiddelde  $T_{max}$ ) is 4 uur na herhaalde toediening). Zoals met racemisch citalopram wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram ongeveer 80% bedraagt.

### Distributie

Het ogenschijnlijk distributievolume ( $V_{d,B}/F$ ) na orale toediening is ongeveer 12 tot 26 l/kg. De binding aan plasmaproteïnen is lager dan 80% voor escitalopram en de belangrijkste metabolieten.

### Biotransformatie

Escitalopram wordt gemetaboliseerd in de lever en zo ontstaan gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten. Beide metabolieten zijn farmacologisch actief. Ook kan stikstof worden geoxideerd en aanleiding geven tot een N-oxidemetabooliet. Zowel het moederbestanddeel als de metabolieten worden gedeeltelijk uitgescheiden als glucuroniden. Na herhaalde dosering maken de gemiddelde concentraties van de gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten meestal respectievelijk 28-31% en < 5% uit van de concentratie escitalopram. Biotransformatie van escitalopram tot de gedemethyleerde metabooliet gebeurt hoofdzakelijk via CYP2C19. Het is mogelijk dat er enige bijdrage is van de enzymen CYP3A4 en CYP2D6.

### Eliminatie

De halfwaardetijd ( $t_{1/2\beta}$ ) na herhaalde dosering bedraagt ongeveer 30 uur en de orale plasmaklaring ( $Cl_{oral}$ ) bedraagt ongeveer 0,6 l/min. De belangrijkste metabolieten hebben een significant langere halfwaardetijd. Er wordt aangenomen dat escitalopram en de belangrijkste metabolieten worden geëlimineerd via zowel hepatische (metabole) als renale weg en dat het grootste deel van de dosis als metabolieten in de urine wordt uitgescheiden.

### Lineariteit

De farmacokinetiek is lineair. Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 1 week. De gemiddelde steady-state concentraties van 50 nmol/l (van 20 tot 125 nmol/l) worden bereikt met een dagdosering van 10 mg.

### Ouderen (> 65 jaar)

Escitalopram lijkt trager te worden geëlimineerd bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten. De systemische blootstelling (OOC) is ongeveer 50% hoger bij ouderen dan bij jonge, gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2).

### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh criteria A en B) is de halfwaardetijd van escitalopram ongeveer tweemaal zo lang en is de blootstelling ongeveer 60% groter dan bij patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

### Nierinsufficiëntie

Met racemisch citalopram werd een langere halfwaardetijd en een beperkte toename van de blootstelling gezien bij patiënten met een verminderde nierfunctie ( $Cl_{cr}$  10-53 ml/min). De plasmaconcentraties van de metabolieten zijn niet onderzocht, maar deze zouden verhoogd kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

### Polymorfisme

Er is vastgesteld dat personen met een traag metabolisme van CYP2C19 een dubbel zo hoge plasmaconcentratie van escitalopram hebben als patiënten met een uitgebreid metabolisme. Er is geen significant verschil in blootstelling waargenomen bij patiënten met een traag CYP2D6-metabolisme (zie rubriek 4.2).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen volledige reeks preklinische veiligheidsonderzoeken gedaan met escitalopram, omdat de overbruggende toxicokinetische en toxicologische studies op ratten met escitalopram en citalopram een vergelijkbaar profiel vertoonden. Daarom kan alle informatie over citalopram worden geëxtrapoleerd naar escitalopram.

In vergelijkende studies met betrekking tot de toxiciteit bij ratten veroorzaakten escitalopram en citalopram cardiale toxiciteit, met inbegrip van congestief hartfalen, na enkele weken behandeling met algemeen toxische doses. De cardiale toxiciteit leek meer verband te houden met de piekplasmaconcentraties dan met de systemische blootstelling (OOC).

De piekplasmaconcentraties waarbij er nog geen toxisch effect was, waren veel hoger (8 keer hoger) dan de concentraties die worden bereikt bij klinisch gebruik, terwijl de OOC voor escitalopram maar 3 tot 4 keer hoger was dan de blootstelling die wordt bereikt bij klinisch gebruik. Voor citalopram waren de OOC-waarden voor het S-enantiomeer 6 tot 7 keer hoger dan de blootstelling die wordt bereikt bij klinisch gebruik. Deze vaststellingen houden waarschijnlijk verband met een overmatige invloed op biogene amines, secundair aan de primaire farmacologische effecten en resulterend in hemodynamische effecten (verminderde coronaire doorbloeding) en ischemie. Maar het exacte mechanisme van de cardiale toxiciteit bij ratten is onduidelijk. De klinische ervaring met citalopram en de vaststellingen in klinische studies met escitalopram wijzen er niet op dat deze bevindingen klinisch relevant zijn.

Er werden hogere concentraties fosfolipiden gevonden in bepaalde weefsels, zoals longen, epididymen en lever na langdurige behandeling met escitalopram en citalopram bij ratten. De vaststellingen in de epididymen en de lever werden gedaan bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met die bij mensen. Dit effect is reversibel na stopzetting van de behandeling. Accumulatie van fosfolipiden (fosfolipidose) is bij dieren waargenomen bij veel kationische amfifiele geneesmiddelen. Het is niet bekend of dit fenomeen relevant is voor mensen.

In de studie over de ontwikkelingstoxiciteit bij ratten werden embryotoxische effecten (lager foetusgewicht en reversibele vertraging van de verbening) vastgesteld bij blootstellingen die wat de OOC betreft veel hoger waren dan de blootstelling die wordt verkregen bij klinisch gebruik. Er werd geen hogere incidentie van misvormingen gezien. Een pre- en postnatale studie heeft aangetoond dat er een verhoogde mortaliteit was tijdens de lactatieperiode, bij blootstellingen die wat de OOC betreft veel hoger waren dan de blootstelling die wordt bereikt bij klinisch gebruik.

In dieronderzoek is aangetoond dat citalopram de fertiliteitsindex en de zwangerschapsindex verlaagt, het aantal inplantingen vermindert en afwijkingen van het sperma veroorzaakt na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld.

Er zijn geen dierexperimentele gegevens over dat aspect beschikbaar betreffende escitalopram.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Kern van de tablet:*

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Natriumcroscarmellose

Hypromellose

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

*Filmomhulling tablet:*

Hypromellose

Macrogol 6000

Titaandioxide (E 171)

Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

HDPE-fles:

Houdbaarheid na eerste opening:

6 maanden

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### HDPE-fles

Na eerste opening van de HDPE-fles: bewaren beneden 25 °C.

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

#### Opa-Al-pvc/Al blisterverpakking in kartonnen doos

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 200 en 500 filmomhulde tabletten

#### HDPE-flessen met PP-schroefdop met droogprop

28, 30, 56, 60, 98, 100 en 250 filmomhulde tabletten

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

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz n.v./s.a., Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Escitalopram Sandoz 5 mg (blisterverpakking): BE423062

Escitalopram Sandoz 5 mg (flessen): BE423071

Escitalopram Sandoz 10 mg (blisterverpakking): BE423087

Escitalopram Sandoz 10 mg (flessen): BE423096

Escitalopram Sandoz 20 mg (blisterverpakking): BE423123

Escitalopram Sandoz 20 mg (flessen): BE423132

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/04/2011

Datum van laatste verlenging: 05/08/2016

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

10/2021