

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Escitalopram Sandoz 20 mg/ml, druppels voor oraal gebruik, oplossing.

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

Elke ml van de druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat).  
Elke druppel van de oplossing bevat 1 mg escitalopram (als oxalaat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 94 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.  
Een heldere oplossing met een bittere smaak.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Behandeling van ernstige depressieve episoden.
- Behandeling van paniekstoornissen, met of zonder agorafobie.
- Behandeling van sociale angststoornis (sociale fobie).
- Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.
- Behandeling obsessief-compulsieve stoornis

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

De veiligheid van dagelijkse doses boven 20 mg (20 druppels) is niet aangetoond.

##### *Ernstige depressieve episoden*

De gebruikelijke dosering is 10 mg (10 druppels) eenmaal daags. Afhankelijk van individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden naar maximaal 20 mg (20 druppels) per dag.

Het duurt meestal 2 tot 4 weken om een antidepressieve respons te verkrijgen. Na verdwijning van de symptomen, dient de behandeling tenminste 6 maanden te worden vervolgd voor consolidatie van de respons.

##### *Paniekstoornis met of zonder agorafobie*

Een aanvangsdosis van 5 mg (5 druppels) wordt aanbevolen gedurende de eerste week voordat de dosis wordt verhoogd naar 10 mg (10 druppels) per dag. Afhankelijk van individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden naar maximaal 20 mg (20 druppels) per dag.

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

#### *Sociale angststoornis*

De gebruikelijke dosering is 10 mg (10 druppels) eenmaal daags. Het duurt meestal 2 tot 4 weken om verlichting van de symptomen te verkrijgen. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, verlaagd worden naar 5 mg (5 druppels) of verhoogd worden naar een maximum van 20 mg (20 druppels) per dag.

Sociale angststoornis is een aandoening met een chronisch verloop, en aanbevolen wordt de behandeling 12 weken voort te zetten om de respons te consolideren.

Langetermijnbehandeling van patiënten die respons tonen op het geneesmiddel is gedurende 6 maanden onderzocht en kan op individuele basis worden overwogen ter preventie van recidief; de voordelen van de behandeling dienen met regelmatige tussenpozen te worden beoordeeld.

Sociale angststoornis is een goed gedefinieerde diagnostische term voor een specifieke stoornis, die niet moet worden verward met extreme verlegenheid. Farmacotherapie is alleen geïndiceerd als de stoornis significante gevolgen heeft voor beroepsmatige en sociale activiteiten.

De plaats van deze behandeling in vergelijking met cognitieve gedragstherapie is niet beoordeeld. Farmacotherapie is onderdeel van een totale therapeutische strategie.

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

De aanvangsdosering is 10 mg (10 druppels) eenmaal daags. Afhankelijk van individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden naar maximaal 20 mg (20 druppels) per dag.

Langetermijnbehandeling van patiënten met een respons op het geneesmiddel is gedurende ten minste 6 maanden onderzocht bij patiënten die 20 mg (20 druppels) per dag ontvingen. De voordelen van de behandeling en dosis dienen met regelmatige tussenpozen opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

#### *Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)*

De aanvangsdosering is 10 mg (10 druppels) eenmaal daags. Afhankelijk van individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden naar maximaal 20 mg (20 druppels) per dag.

Omdat OCS een chronische aandoening is dienen patiënten gedurende een voldoende lange periode te worden behandeld om er zeker van te zijn dat zij symptomenvrij zijn.

De voordelen van de behandeling en dosis dienen met regelmatige tussenpozen opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

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

Startdosering is 5 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering verhoogd worden naar 10 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

De effectiviteit van dit geneesmiddel voor sociale angststoornis is niet onderzocht in oudere patiënten.

#### *Nierinsufficiëntie*

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie ( $CL_{CR}$  lager dan 30 ml/min) is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Gedurende de eerste twee weken van de behandeling wordt een aanvangsdosis van 5 mg per dag (5 druppels) aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden naar 10 mg (10 druppels) dagelijks. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosis titratie geadviseerd (zie rubriek 5.2).

#### *Slechte metabolisierders van CYP2C19*

Voor patiënten die bekend zijn met slechte metabolisatie wat betreft CYP2C19, wordt een aanvankelijke dosis van 5 mg (5 druppels) per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis verhoogd worden naar 10 mg (10 druppels) dagelijks (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar (zie rubriek 4.4).

#### Onttrekkingsverschijnselen bij het beëindigen van de behandeling

Abrupte beëindiging van de therapie dient te worden vermeden. Bij het staken van de behandeling met escitalopram dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd over een periode van tenminste een of twee weken om zo het risico op onttrekkingsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Als zich ondraaglijke symptomen voordoen na een verlaging van de dosis of na staken van de behandeling, dan moet hervatten van de eerder voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts de dosis verder verlagen, maar in een geleidelijker tempo.

#### Wijze van toediening

Escitalopram wordt toegediend als eenmaal daagse dosis en kan met en zonder voedsel worden ingenomen. Het kan gemengd worden met water, sinaasappelsap of appelsap.

### **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-remmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd vanwege het risico op het serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie enzovoort (zie rubriek 4.5).

De combinatie van escitalopram met reversibele MAO-A remmers (bijvoorbeeld moclobemide) of de reversibele niet-selectieve MAO-remmer linezolid is gecontra-indiceerd vanwege het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

Escitalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende QT-intervalverlenging of het aangeboren lange QT-syndroom.

Het gebruik van escitalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4,5).

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

De volgende speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing op de therapeutische klasse van SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers).

##### Pediatrische patiënten

Escitalopram mag niet worden gebruikt bij de behandeling van pediatrische patiënten. Suïcidaal gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressiviteit, oppositioneel gedrag en kwaadheid) werden vaker gezien in klinische trials onder pediatrische patiënten die met antidepressiva werden behandeld in vergelijking met hen die met placebo werden behandeld. Indien, op basis van klinische noodzaak, toch besloten wordt te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijnveiligheidsgegevens bij pediatriche patiënten met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

##### Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen een toename van de angstsymptomen ervaren in het begin van behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie neemt meestal binnen twee weken na continue behandeling af. Een lage startdosis wordt geadviseerd om de kans op een anxiogeen effect te verminderen (zie rubriek 4.2).

##### Toevallen

Escitalopram dient te worden gestaakt indien een patiënt voor de eerste maal toevallen ontwikkelt of als er een toename is van de toevalsfrequentie (bij patiënten met een eerdere diagnose van epilepsie). SSRI's dienen te worden vermeden bij patiënten met een onstabiele epilepsie en patiënten met een gereguleerde epilepsie dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

##### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 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

SSRI's dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. SSRI's dienen te worden gestaakt bij elke patiënt die in een manische fase komt.

##### Diabetes

Bij patiënten met diabetes, kan de behandeling met een SSRI de glykemische regulatie wijzigen (hypoglykemie of hyperglykemie). Insuline en/of orale hypoglykemische dosering moet mogelijk worden aangepast.

#### Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfbeschadiging en suïcide (suïcidale gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan totdat een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, dienen patiënten zorgvuldig gevolgd te 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 is.

Andere psychiatrische condities waarvoor escitalopram wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Daarnaast kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met een ernstige depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen als bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornissen dienen daarom in acht te worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidale gebeurtenissen, zij die een sterke mate van suïcide gedachten hebben voor aanvang van de behandeling hebben een groter risico op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gevolgd. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische trials van antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag bij antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig 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 gesteld worden van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

#### Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, dat wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en bewegingsdrang die vaak wordt vergezeld van een onvermogen stil te zitten of stil te staan. Dit treedt het meest op binnen de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

#### Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk als gevolg van een onjuiste antidiuretisch hormoonsecretie (SIADH) werd in zeldzame gevallen gemeld bij het gebruik van SSRI's en verdwijnt over het algemeen na staken van de therapie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die risico lopen, zoals ouderen, of patiënten met cirrose, of bij gebruik in combinatie met andere medicijnen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

#### Bloedingen

Er zijn meldingen van abnormale cutane bloedingen, zoals echymoses en purpura, bij 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 gebruiken, met name bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, met geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden (bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenotiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroidale anti-inflammatoire medicatie (NSAID's), ticlopidine en dipyridamole) en patiënten met bekende bloedingsneiging.

#### ECT (elektroconvulsieve therapie)

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

#### Serotoninesyndroom:

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

In zeldzame gevallen werd, bij patiënten die SSRI's gebruikten gelijktijdig met serotonerge geneesmiddelproducten, het serotoninesyndroom gemeld. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kunnen wijzen op de ontwikkeling van deze aandoening. Indien dit optreedt dient de behandeling met SSRI en de serotonerge geneesmiddel onmiddellijk gestaakt te worden en moet symptomatische behandeling te worden ingezet.

#### Sint Janskruid

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die Sint Janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*) kunnen de incidentie van bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4,5).

#### Onttrekkingsverschijnselen waargenomen bij het beëindigen van de behandeling

Onttrekkingsymptomen na staken van de behandeling komen vaak voor, vooral bij plotseling stoppen (zie rubriek 4.8). In klinische trials traden bijwerkingen na staken van de behandeling op bij ongeveer 25% van de met escitalopram behandelde patiënten en 15% van de patiënten die een placebo gebruikten.

Het risico op onttrekkingssymptomen kan afhankelijk zijn van verscheidene factoren waaronder de duur en dosering van de therapie en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, sensore stoornissen (waaronder paresthesie en sensaties van elektrische schokken), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen zijn de meest gemelde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, bij enkele patiënten kunnen zij ernstige vormen aannemen.

Zij treden meestal op binnen de eerste paar dagen na staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden overgeslagen.

Over het algemeen verdwijnen de symptomen vanzelf binnen 2 weken, hoewel zij bij sommige personen langer kunnen aanhouden (2-3 maanden of meer). Aanbevolen wordt daarom escitalopram bij het stoppen van de behandeling geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van een aantal weken of maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie: "Onttrekkingsymptomen na staken van escitalopram" in rubriek 4.2).

### Kransslagaderaandoeningen

Vanwege de beperkte ervaring is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een aandoening van de kransslagader (zie rubriek 5.3).

### QT-intervalverlenging

Escitalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. Meldingen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes zijn gerapporteerd tijdens de post-marketingfase, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of met reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartziekten (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie en bij patiënten met recent acuut myocardinfarct of ongecompenseerd hartfalen.

Elektrolytenverstoring zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhoogt het risico op maligne aritmieën en moet gecorrigeerd te worden voor de behandeling met escitalopram wordt gestart.

Indien patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, moet het maken van een ECG-onderzoek overwogen worden voor de behandeling met escitalopram wordt gestart.

Als tekenen van hartaritmieën zich voordoen tijdens de behandeling met escitalopram moet de behandeling worden gestaakt en een ECG worden gemaakt.

### Nauwe-kamerhoekglaucoom

SSRI's waaronder escitalopram kunnen soms een effect hebben op de pupilgrootte welke resulteert in mydriasis. Dit mydratische effect kan mogelijk de ooghoek vernauwen en resulteren in een verhoogde intra-oculaire druk en nauwe-kamerhoekglaucoom, vooral bij patiënten die er gevoelig voor zijn. Escitalopram dient om die reden met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

### Escitalopram Sandoz 20 mg/ml bevat ethanol en natrium.

Dit geneesmiddel bevat 94 mg alcohol (ethanol) in elke ml druppels voor oraal gebruik, oplossing.

De hoeveelheid in elke ml van dit geneesmiddel is gelijk aan minder dan 3 ml bier of 1 ml wijn.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml druppels voor oraal gebruik. Dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

### **Farmacodynamische interacties**

#### Gecontra-indiceerde combinaties:

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

Er zijn gevallen van ernstige reacties gemeld bij patiënten die een SSRI in combinatie met een niet-selectieve, irreversibele MAO-remmer gebruikten, en bij patiënten bij wie de SSRI behandeling recentelijk is gestaakt en gestart is met een MAO-remmer behandeling (zie rubriek 4.3). In enkele gevallen ontwikkelde de patiënt een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.8).

Escitalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers. Escitalopram mag gestart worden 14 dagen na beëindiging van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer. Na staken van een behandeling met escitalopram dienen tenminste 7 dagen te verstrijken voordat met de niet-selectieve, irreversibele MAO-remmer kan worden gestart.

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

Vanwege het risico op een serotoninesyndroom is de combinatie van escitalopram met een MAO-A-remmer zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk is, dient deze te starten met de minimale aanbevolen dosering en moet de klinische controle aangescherpt worden.

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

Het antibioticum linezolid is een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer en dient niet te worden toegediend aan patiënten die met escitalopram worden behandeld. Indien de combinatie noodzakelijk is, dient het te worden gegeven met minimale doseringen en onder nauwlettende klinische controle (zie rubriek 4.3).

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

Bij de combinatie met selegiline (irreversibele MAO-B-remmer), is voorzichtigheid geboden in verband met het risico op de ontwikkeling van het serotoninesyndroom. Selegiline doses tot 10 mg/dag werden veilig gelijktijdig toegediend met racemisch citalopram.

*QT-intervalverlenging*

Er zijn geen farmakinetische en farmacodynamische studies uitgevoerd met escitalopram in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen zijn niet uitgevoerd. Een additief effect van escitalopram en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is gelijktijdig gebruik van escitalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA en III anti-aritmica, antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazinederivaten, pimozone, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (bijvoorbeeld sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine IV, pentamidine, antimalaria-middelen (vooral halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, hydroxyzine, mizolastine) gecontra-indiceerd.

Combinaties waarbij voorzorgsmaatregelen voor gebruik zijn vereist:

*Serotonerge geneesmiddelen*

Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld tramadol, sumatriptan en andere triptanen) kunnen leiden tot het serotoninesyndroom.

*Geneesmiddelen die de insulddrempel verlagen*

SSRI's kunnen de insulddrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die de insulddrempel verlagen (bijvoorbeeld anti-depressiva (tricyclisch en SSRI's), neuroleptica (fenothiazines, thioxanthenes en butyrofenones), mefloquine, bupropion en tramadol).

*Lithium, tryptofaan*

Er zijn meldingen van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan worden toegediend. Gelijktijdig gebruik van SSRI's met deze geneesmiddelen moet daarom uiterst voorzichtig plaatsvinden.

### *Sint Janskruid*

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die Sint Janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*) kunnen de incidentie van bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.4).

### *Bloedingen*

Veranderde anticoagulatie-effecten kunnen optreden wanneer escitalopram gecombineerd wordt met orale anticoagulantia. Patiënten die onder behandeling zijn met orale anticoagulantia dienen daarom zorgvuldig te worden gecontroleerd wanneer escitalopram wordt gestart of gestaakt (zie rubriek 4.4.). Gelijktijdig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) kunnen de bloedingsneiging verhogen (zie rubriek 4.4).

### *Alcohol*

Er wordt geen farmacodynamische of farmacokinetische wisselwerking verwacht tussen escitalopram en alcohol. Zoals met andere psychotrope geneesmiddelen, wordt de combinatie met alcohol niet aanbevolen.

### *Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren*

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

## **Farmacokinetische interacties**

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

Het metabolisme van escitalopram wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen eveneens bijdragen aan het metabolisme, zij het op een kleinere schaal. Het metabolisme van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt gedeeltelijk te worden gekatalyseerd door CYP2D6.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met omeprazol 30 mg eenmaal daags (een CYP2D19-remmer) had een matige (ongeveer 50%) stijging van de plasmaconcentratie van escitalopram tot gevolg.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met cimetidine 400 mg tweemaal daags (matig sterke algemene enzymremmer) had een matige (ongeveer 70%) stijging van de plasmaconcentraties van escitalopram tot gevolg. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van escitalopram samen met cimetidine. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn,

Voorzichtigheid is dus geboden bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19 remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosis escitalopram kan nodig zijn op basis van de bijwerkingen tijdens gelijktijdige behandeling.

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

Escitalopram is een remmer van het enzym CYP2D6. Aangeraden wordt voorzichtig te zijn wanneer escitalopram gelijktijdig toegediend wordt met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym worden gemetaboliseerd en die een nauwe therapeutische index hebben, zoals flecainide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen) of sommige op het centraal zenuwstelsel werkende producten die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijvoorbeeld antidepressiva zoals desipramine, clomipramine of nortriptylline of

antipsychotica als risperidon, thioridazine en haloperidol. Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn.

Gelijktijdige toediening met desipramine of metoprolol had in beide gevallen een tweevoudige stijging van de plasmaspiegels van deze twee CYP2D6 substraten tot gevolg.

In vitro onderzoek heeft 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

Er zijn voor escitalopram slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar wat betreft gebruik hiervan tijdens de zwangerschap.

Dierstudies toonden reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Escitalopram Sandoz 20 mg/ml dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van de risico's/baten.

Neonaten dienen te worden geobserveerd als er sprake is van maternaal gebruik van dit geneesmiddel tot in latere fasen van de zwangerschap, met name in het derde trimester. Abrupte beëindiging van de therapie dient te worden vermeden.

De volgende symptomen kunnen bij de neonat optreden na maternaal SSRI/SNRI gebruik in de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, toevallen, temperatuurstabiliteit, moeite met drinken, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, rusteloze benen, prikkelbaarheid, lethargie, voortdurend huilen en slaperigheid.. Deze symptomen kunnen wijzen op serotonerge effecten of onttrekingsymptomen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties direct of vrijwel direct (<24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens toonden aan dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, met name in de laatste fase van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie (PPHN) bij de pasgeborene kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen op.

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 uitgescheiden wordt in de moedermelk. Om die reden wordt borstvoeding tijdens de behandeling niet geadviseerd

##### Vruchtbaarheid

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat escitalopram van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).

Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Hoewel aangetoond is dat escitalopram de intellectuele functie of psychomotorie prestaties niet beïnvloedt, kan ieder psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen en de vaardigheden negatief beïnvloeden. De patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor het mogelijke risico op beïnvloeding van het vermogen auto te rijden of machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen het meest voor in de eerste of tweede week van behandeling en nemen meestal in intensiteit en frequentie af naarmate de behandeling voortduurt.

Tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen van SSRI's en eveneens van escitalopram in placebogecontroleerde klinische studies of als spontane post-marketingvoorvallen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn afkomstig van klinische studies; deze zijn niet placebo- gecorrigeerd. Bijwerkingen worden gedefinieerd als: 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 zeldzaam ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare data).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed-en lymfestelselaandoeningen	onbekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden:	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	onbekend	onjuiste ADH secretie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak:	Verminderde eetlust, toegenomen eetlust, toename gewicht
	Soms	Gewichtsafname
	onbekend	Hyponatriemie, anorexia <sup>2</sup>
Psychische stoornissen	Vaak:	angst, rusteloosheid, abnormale dromen Vrouwen en mannen: verlaagd libido Vrouw: anorgasmie
	Soms	bruxisme, agitatie, nervositeit, paniekaanvallen, verwardheid
	Zelden:	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie
	onbekend	Manie, suïcidale ideatie, suïcidaal gedrag <sup>1</sup>

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak:	Slapeloosheid, slaperigheid, duizeligheid, paraesthesieën, tremor
	Soms	smaakafwijkingen, slaapstoornissen, syncope
	Zelden:	Serotonine syndroom:
	onbekend	Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotore rusteloosheid/acathisia <sup>2</sup>
Oogaandoeningen	Soms	Mydriasis, visusstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Zelden:	Bradycardie.
	onbekend	Verlengd QT-interval op ECG ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes
Bloedvataandoeningen	onbekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak:	sinusitis, geeuwen
	Soms	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak:	Misselijkheid
	Vaak:	diarree, obstipatie, braken, droge mond
	Soms	Gastro-intestinale bloedingen (inclusief rectale bloedingen)
Lever- en galaandoeningen	onbekend	Hepatitis, afwijkende leverfunctie
Huid-en onderhuidaandoeningen	Vaak:	Meer transpiratie
	Soms	urticaria, pruritus, uitslag
	onbekend	ecchymosis, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak:	myalgia, arthralgia
Nier-en urinewegaandoeningen	onbekend	urine retentie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak:	Mannelijk ejaculatiestoornis, impotentie

	Soms	Vrouw: menorrhagie,metrorrhagie
	onbekend	Galactorroe. Mannelijk priapisme Postpartumbloeding <sup>3</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak:	vermoeidheid, pyrexie
	Soms	Oedeem

<sup>1</sup> Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met escitalopram of vlak na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

<sup>2</sup> Deze gebeurtenissen zijn gemeld voor de therapeutische klasse van SSRI's.

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

#### Klasse-effecten

Epidemiologische studies, die hoofdzakelijk werden uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, toonden een verhoogd risico op botfracturen bij patiënten die SSRI's en tricyclische antidepressiva gebruiken. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

#### Onttrekkingsverschijnselen waargenomen bij het beëindigen van de behandeling

Staken van de SSRI's/SNRI's (vooral bij plotseling staken) heeft vaak onttrekkingsverschijnselen tot gevolg. Duizeligheid, sensore stoornissen (waaronder paresthesie en sensaties van elektrische schokken), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen zijn de meest gemelde reacties. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig en verdwijnen vanzelf. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstige vormen aannemen en langer aanhouden. Aanbevolen wordt daarom, wanneer de escitalopramtherapie niet langer gewenst is, de dosis geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### QT-intervalverlenging

Meldingen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën, waaronder Torsade de Pointes, zijn gerapporteerd tijdens de post-marketing fase, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie, of met bestaande QT-intervalverlenging of andere hartproblemen (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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### Toxiciteit:

Klinische data met betrekking tot overdosering van escitalopram zijn beperkt en veel gevallen betreffen gelijktijdige overdoseringen van andere geneesmiddelen. In de meerderheid van de gevallen zijn lichte tot geen symptomen gemeld. Dodelijke gevallen van overdosering met escitalopram zijn zelden gemeld met alleen escitalopram; bij de meerderheid van deze

gevallen was sprake van overdosering met gelijktijdig gebruikt van andere medicijnen. Er zijn doses tussen 400 mg en 800 mg escitalopram alleen ingenomen zonder ernstige symptomen.

### Symptomen

Symptomen die gezien werden in gerapporteerde overdoseringen van escitalopram zijn onder andere symptomen die voornamelijk verband houden met het centrale zenuwstelsel (variërend van duizeligheid, tremor en agitatie tot zeldzame gevallen van het serotoninesyndroom, convulsie en coma), het gastro-intestinale stelsel (misselijkheid/braken) en het cardiovasculaire systeem (hypotensie, tachycardie, QT- verlenging en aritmie) en een gestoorde elektrolyten/vochtbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie).

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Een vrije luchtweg maken en in stand houden, zorgen voor voldoende zuurstoftoevoer en respiratoire functie. Het gebruik van actieve kool kan worden overwogen. Maagspoeling kan zo spoedig mogelijk na orale ingestie worden verricht. Geadviseerd wordt de cardiale en vitale functies te bewaken samen met algemene symptomatische ondersteunende maatregelen.

Het maken van een ECG wordt aanbevolen in het geval van een overdosering, bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen en bij patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld een leverfunctiestoornis.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: antidepressiva, selectieve serotonineheropname- remmers ATC code: N 06 AB 10

#### Werkingsmechanisme

Escitalopram is een selectieve remmer van serotonine (5-HT)-heropname met een hoge affiniteit voor de primaire bindingslocatie. Het bindt zich tevens aan allosterische locatie op de serotoninetransporter, met een 1000 maal lagere affiniteit

Escitalopram heeft geen of een lage affiniteit voor een aantal receptoren zoals 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>-, muscarinecholinerge-, benzodiazepine- en opioidereceptoren.

De remming van 5-HT-heropname is het enige waarschijnlijke werkingsmechanisme die de farmacologische en klinische effecten van escitalopram kan verklaren.

#### Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde ECG-studie bij gezonde vrijwilligers was de verandering in de baseline van QTc (Fridericia-correctie) 4,3 msec (90% BI: 2,2; 6,4) bij een dosering van 10mg per dag, en 10,7 msec (90% BI: 8,6; 12,8) bij een dosering van 30mg per dag (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9)

#### Klinische werkzaamheid

*Ernstige depressieve episoden*

Escitalopram is effectief gebleken voor de acute behandeling van ernstige depressieve stoornissen bij drie van de vier dubbelblinde, placebogecontroleerde kortdurende (8 weken) studies. In een langetermijn recidief preventiestudie, werden 274 patiënten, die tijdens een eerste 8 weekse open-label behandelingsfase met escitalopram 10 of 20 mg/dag waren behandeld, gerandomiseerd voor doorgaan met escitalopram op dezelfde dosis of voor placebo, tot 36 weken. In deze studie toonden de patiënten die escitalopram bleven gebruiken een significant langere tijd tot recidief in de daaropvolgende 36 weken vergeleken met patiënten die placebo ontvingen.

#### *Sociale angststoornis*

Escitalopram was effectief in drie kortdurende (12-weekse) studies en bij responders in een 6 maanden recidiefpreventie studie voor sociale angststoornis. In een 24-weekse dosisstudie werd de effectiviteit van 5, 10 en 20 mg escitalopram aangetoond.

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Escitalopram in doses van 10 en 20 mg/dag was effectief in vier van de vier placebogecontroleerde studies.

In gepoolde data uit drie studies met een gelijksoortige opzet onder 421 escitalopram-behandelde patiënten en 419 met placebo-behandelde patiënten waren er respectievelijk 47,5% en 28,9% responders en 37,1% en 20,8% remitters. Een aanhoudend effect werd gezien vanaf week 1.

Onderhoud van de werkzaamheid van escitalopram 20 mg/dag werd aangetoond in een 24- tot 76-weekse, gerandomiseerde, studie naar onderhoud van de werkzaamheid onder 373 patiënten die tijdens de eerste 12-weekse open-label behandeling respons hadden getoond.

#### *Obsessief-compulsieve stoornis*

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

Preventie van terugval werd aangetoond voor escitalopram 10 en 20 mg/dag bij patiënten die respons toonden op escitalopram in een 16-weekse open-label periode en die een 24-weekse, gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde periode ingingen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absorptie is vrijwel geheel onafhankelijk van voedselinname. (Gemiddelde tijd tot maximale concentratie (gemiddelde  $T_{max}$ ) is 4 uur na meervoudige dosering). De absolute biologische beschikbaarheid is, net als bij racemische citalopram, naar verwachting ongeveer 80%.

### Distributie

Het blijkbare volume van distributie ( $V_{d,\beta}/F$ ) na orale toediening is ongeveer 12 tot 26 l/kg. De plasma-eiwitbinding is onder 80% voor escitalopram en zijn belangrijkste metabolieten.

### Biotransformatie

Escitalopram wordt gemetaboliseerd in de lever naar de gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten. Beiden zijn farmacologisch actief. Mogelijk wordt het stikstof geoxideerd en vormt zo de N-oxide metaboliet. Zowel de moederstof als metabolieten

worden gedeeltelijk uitgescheiden als glucuronides. Na meervoudige dosering zijn de gemiddelde concentraties van de demethyl- en didemethyl-metabolieten meestal respectievelijk 28-31% en < 5% van de escitalopramconcentratie. Biotransformatie van escitalopram naar de gedemethyleerde metaboliet wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C19. Enige bijdrage van de enzymen CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2\beta}$ ) na meervoudige dosering is ongeveer 30 uur en de orale plasmaklaring ( $Cl_{\text{oral}}$ ) is ongeveer 0,6 l/min. De belangrijkste metabolieten hebben een significant langere halfwaardetijd. Aangenomen wordt dat escitalopram en zijn belangrijkste metabolieten geëlimineerd worden door zowel de hepatische (metabole) als de renale routes, waarbij het grootste deel van de dosis wordt uitgescheiden als metabolieten in de urine.

#### Lineariteit

Er is sprake van lineaire farmacokinetiek. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 1 week bereikt. Gemiddelde steady-state concentraties van 50 nmol/l (bereik 20 tot 125 nmol/l) worden met een dagelijkse dosis van 10 mg bereikt.

#### Ouderen (>65 jaar)

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

#### Leverinsufficiëntie

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

#### Nierinsufficiëntie

Met racemisch citalopram werd een langere halfwaardetijd en een lichte stijging in blootstelling waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie ( $CL_{\text{cr}}$  10-53 ml/min). Plasmaconcentraties van de metabolieten zijn niet onderzocht, maar zouden verhoogd kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

#### Polymorfisme

Slechte metaboliseerders van CYP2C19 hebben een tweemaal zo hoge plasmaconcentratie escitalopram dan extensieve metaboliseerders. Er werd geen significante verandering van blootstelling waargenomen bij slechte metaboliseerders wat betreft CYP2D6 (zie rubriek 4.2).

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

Er werd geen volledige conventionele serie preklinische studies met escitalopram verricht omdat de overbruggende toxicokinetische en toxicologische studies bij ratten met citalopram en escitalopram een soortgelijk profiel toonden. Alle citalopram informatie is daarom extrapoleerbaar naar escitalopram.

In vergelijkende toxicologische studies in ratten, veroorzaakten escitalopram en citalopram cardiale toxiciteit, waaronder congestief hartfalen, na behandeling gedurende enkele weken, wanneer doseringen werden gebruikt die algemene toxiciteit veroorzaakten. De cardiotoxiciteit leek meer met piekplasmaconcentraties te correleren dan met systemische blootstelling (AUC). Piekplasmaconcentraties op geen-effect niveau waren overmatig (achtvoudig) bij hen die klinisch gebruik bereikten, terwijl AUC voor escitalopram slechts 3

tot 4 maal hoger was dan de blootstelling die in klinisch gebruik was bereikt. Voor citalopram waren de AUC waarden voor de S-enantiomeer 6 tot 7 maal hoger dan blootstelling in klinisch gebruik bereikt. De bevindingen houden waarschijnlijk verband met een overdreven invloed op biogene amines, d.w.z. secundair aan de primaire farmacologische effecten, met als gevolg hemodynamische effecten (afname coronaire bloedstroom) en ischemie. Het exacte mechanisme van cardiotoxiciteit in ratten is echter niet duidelijk. Klinische ervaring met citalopram en de klinische trial ervaring met escitalopram wijzen niet op een klinische correlatie van deze bevindingen.

Verhoogde fosfolipiden werden waargenomen in bepaalde weefsels, bijvoorbeeld longen, epididymides en lever na langdurigere behandeling met escitalopram en citalopram bij ratten. Waarnemingen in de epididymides en lever werden gezien bij blootstellingen gelijk aan die bij mensen. Het effect is reversibel na staken van de behandeling. Accumulatie van fosfolipiden (fosfolipidosis) bij dieren werd waargenomen in verband met veel kationische amfilische geneesmiddelen. Het is onbekend of dit fenomeen een significante relevantie heeft voor mensen.

In de ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij ratten werden embryotoxische effecten (verlaagd foetaal gewicht en reversibele vertraging van ossificatie) waargenomen wat betreft een hogere AUC dan de blootstelling bereikt tijdens klinisch gebruik. Er werd geen verhoogde frequentie van malformaties gezien. Een pre- en postnatale studie toonde verlaagde overleving tijdens de lactatieperiode bij blootstellingen van AUC boven de blootstelling tijdens klinisch gebruik.

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen en afwijkingen in het sperma veroorzaakt bij een blootstelling die vele malen hoger ligt dan bij de mens. Er zijn voor escitalopram geen gegevens uit onderzoek bij dieren beschikbaar met betrekking tot dit aspect.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Propylgallaat (E310)  
Citroenzuur, watervrij (E330)  
Ethanol 96% (E1510)  
Natriumhydroxide voor pH aanpassing (E524)  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.  
Houdbaarheid na opening: 8 weken, mits bewaard onder 25°C. De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Na opening van fles: Bewaren beneden de 25°C.

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

De druppels voor oraal gebruik, oplossing is verpakt in een amberkleurig glazen fles (Type III) met druppelapplicator (PE) en schroefdop (PP/HDPE). Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Verpakkingsgrootte:  
15 ml, 15 x 5

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 111199

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2013  
Datum van de verlenging: 12 november 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 21 juli 2021