

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

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

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

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg escitalopram (als oxalaat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg escitalopram (als oxalaat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg escitalopram (als oxalaat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Escitalopram Bristol 5 mg filmomhulde tabletten  
Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met schuin aflopende randen met de opdruk 'J' op de ene kant en '1' op de andere kant. De afmetingen van de tablet zijn 5,20 mm.

Escitalopram Bristol 10 mg filmomhulde tabletten  
Witte tot gebroken witte ovalen, biconvexe filmomhulde tabletten met breukstreep met de opdruk 'J' op de ene kant en '2' op de andere kant. De afmetingen van de tablet zijn 7,90 mm x 5,40 mm.

Escitalopram Bristol 15 mg filmomhulde tabletten  
Witte tot gebroken witte ovalen, biconvexe filmomhulde tabletten met breukstreep met de opdruk 'J' op de ene kant en '3' op de andere kant. De afmetingen van de tablet zijn 9,80 x 6,20 mm.

Escitalopram Bristol 20 mg filmomhulde tabletten  
Witte tot gebroken witte ovalen, biconvexe filmomhulde tabletten met breukstreep met de opdruk 'J' op de ene kant en '4' op de andere kant. De afmetingen van de tablet zijn 11,40 x 6,90 mm.

De tabletten van 10 mg, 15 mg en 20 mg kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van depressieve episodes.

Behandeling van paniekstoornis met of zonder pleinvrees.

Behandeling van sociale angststoornis (sociale fobie).

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornis.

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

##### Dosering

De veiligheid van dagelijkse dosering boven de 20 mg is niet aangetoond.

##### Ernstige depressieve episoden

De gebruikelijke dosering bedraagt 10 mg eenmaal per dag. Al naar gelang de respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

Doorgaans zijn 2 tot 4 weken nodig om een respons op het antidepressivum te verkrijgen. Nadat de symptomen zijn verdwenen, moet de behandeling nog ten minste 6 maanden worden voortgezet om terugval te voorkomen.

##### Paniekstoornis met of zonder agorafobie

Een startdosis van 5 mg wordt aanbevolen voor de eerste behandelweek alvorens de dosis te verhogen tot 10 mg per dag. De dosis kan verder worden verhoogd, tot maximaal 20 mg per dag, afhankelijk van de respons van de patiënt.

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

##### Sociale angststoornis

De gebruikelijke dosering bedraagt 10 mg eenmaal per dag. Doorgaans zijn 2 tot 4 weken nodig om symptoomverlichting te verkrijgen. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de respons van de patiënt, worden verlaagd tot 5 mg of verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

Sociale angststoornis is een aandoening met een chronisch beloop, en behandeling gedurende 12 weken wordt aanbevolen om terugval te voorkomen. Langetermijnbehandeling van responders is gedurende 6 maanden onderzocht en kan op individuele basis worden overwogen om terugval te voorkomen. De voordelen van de behandeling moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd.

Sociale angststoornis is een duidelijk omschreven diagnostische term voor een specifieke aandoening die niet moet worden verward met overmatige verlegenheid. Farmacotherapie is alleen geïndiceerd indien de stoornis een wezenlijke belemmering vormt voor beroepsmatige en sociale activiteiten. Hoe deze behandeling zich verhoudt tot cognitieve gedragstherapie is niet onderzocht. Farmacotherapie maakt deel uit van een algemeen behandelplan.

### Gegeneraliseerde angststoornis

De startdosering is eenmaal daags 10 mg. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de respons van de patiënt, worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

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

### Obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)

De startdosering is eenmaal daags 10 mg. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de respons van de patiënt, worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

Aangezien obsessieve-compulsieve stoornis een chronische aandoening is, dienen patiënten voldoende lang te worden behandeld om te waarborgen dat ze symptoom vrij zijn.

De voordelen van de behandeling en de dosering dienen regelmatig opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

### Speciale patiëntengroepen

#### Ouderen (> 65 jaar)

De startdosering is eenmaal daags 5 mg. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de respons van de patiënt, worden verhoogd tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

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

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

Doseringsaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte of matige vorm van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ( $CL_{CR}$  minder dan 30 ml/min.) (zie rubriek 5.2).

#### Patiënten met leverinsufficiëntie

Een startdosis van 5 mg per dag wordt aanbevolen gedurende de eerste twee behandelweken bij patiënten met een lichte of matige vorm van leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag. Voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

### Trage CYP2C19-metaboliseerders

Voor patiënten die trage CYP2C19-metaboliseerders zijn, wordt een startdosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee behandelweken aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag (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 gezien bij het staken van behandeling

Abrupt staken van de behandeling dient te worden voorkomen. Bij het staken van de behandeling met escitalopram moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minstens een tot twee weken om het risico op mogelijke onttrekkingsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, echter in een meer geleidelijk tempo.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Excitalopram wordt toegediend als eenmaal daagse dosis en kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd in verband met het risico op serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie, enzovoorts (zie rubriek 4.5).

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

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

Het gebruik van escitalopram met geneesmiddelen waarvan bekend is dat 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 voorzorgen zijn van toepassing op de therapeutische categorie van SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers).

#### Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar. Suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen in klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

#### Paradoxe angst

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

#### Convulsies

Escitalopram moet worden gestaakt wanneer bij een patiënt voor het eerst insulten optreden, of indien er een toename is in de frequentie van insulten (bij patiënten eerder gediagnosticeerd met epilepsie). SSRI's moeten worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie, en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zeer goed gevolgd worden.

#### Manie

SSRI's moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met manie/hypomanie in de anamnese. SSRI-gebruik moet worden gestaakt bij iedere patiënt bij wie een manische fase intreedt.

#### Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een SSRI-behandeling de glykemische controle veranderen (hypoglycemie of hyperglycemie). De insuline dosering en/of de dosering van orale hypoglykemische middelen wellicht moet worden aangepast.

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

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïciderelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor escitalopram wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud. 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 worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

#### Acathisie/Psychomotore onrust

Het gebruik van SSRI's / SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om veel te bewegen, gecombineerd met de onmogelijkheid om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan verhogen van de dosis schadelijk zijn.

#### Hyponatriëmie

Bij het gebruik van SSRI's is in zeldzame gevallen hyponatriëmie gemeld, waarschijnlijk door inadequate afscheiding van antidiuretische hormonen

(SIADH), die doorgaans vanzelf verdwijnt bij staken van de therapie. Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten zoals ouderen, patiënten met cirrose of indien tegelijkertijd gebruikt in combinatie met medicijnen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

### Bloedingen

Er zijn gevallen gemeld van abnormale cutane bloedingen, zoals ecchymoses en purpura, bij het gebruik van SSRI's. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral in combinatie met orale antistollingsmiddelen, met medicijnen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden (bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), ticlopidine en dipyridamol) en bij patiënten die aanleg hebben voor bloedingen.

### ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er is weinig klinische ervaring met het gelijktijdig toedienen van SSRI's en ECT; voorzichtigheid is dan ook geboden.

### Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben, zoals triptans (inclusief sumatriptan), opioïden (waaronder tramadol) en tryptofaan. In zeldzame gevallen is serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruikten in combinatie met serotonerge geneesmiddelen. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kunnen wijzen op het ontstaan van deze aandoening. Indien dit gebeurt, dient de behandeling met de SSRI en het serotonerge geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt en een symptomatische behandeling te worden geïnitieerd.

### Sint Janskruid

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

### Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van behandeling

Onttrekkingsverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In klinische studies worden bijwerkingen gezien door het stoppen van de behandeling bij ongeveer 25% van de patiënten behandeld met escitalopram en 15% van de patiënten behandeld met placebo.

De kans op onttrekkingsverschijnselen kan afhangen van verschillende factoren, zoals de therapieduur en dosis, en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie en de sensatie van elektrische schokken), slaapstoornissen (slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid, en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, echter in sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn.

Ze komen meestal voor in de eerste dagen na het staken van behandeling. Zeer zelden zijn deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist.

Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze binnen 2 weken, echter in sommige individuen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden bij het stoppen van de behandeling escitalopram langzaam af te bouwen over een periode van enkele weken tot maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie “Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling”, rubriek 4.2).

#### Coronaire hartziekte

Vanwege de beperkte klinische ervaring is voorzichtigheid geboden bij patiënten met coronaire hartziekte (zie rubriek 5.3).

#### QT-interval verlenging

Escitalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. Meldingen van QT-interval verlenging en ventriculaire aritmie, waaronder Torsade de Pointes, zijn gerapporteerd tijdens de postmarketing fase, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of met een reeds bestaande QT-interval verlenging of andere hartziektes (zie rubriek 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie of bij patiënten met een recent acuut myocard infarct of ongecompenseerd hartfalen. Een elektrolytenverstoring, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, verhoogt de kans op maligne aritmieën en moet gecorrigeerd worden voordat behandeling met escitalopram wordt gestart.

Indien patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld met escitalopram, moet het maken van een ECG overwogen worden voor het starten van de behandeling.

Indien tekenen van hartaritmieën zich voordoen tijdens de behandeling met escitalopram, moet de behandeling worden gestopt en een ECG worden gemaakt.



#### Nauwe kamerhoekglaucoom:

SSRI's waaronder escitalopram kunnen een effect hebben op de pupilgrootte resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect heeft de potentie om de ooghoek te verkleinen wat resulteert in verhoogde intraoculaire druk en geslotenkamerhoekglaucoom, vooral bij gepredisponeerde patiënten. Escitalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met geslotenkamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

#### 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.

Belangrijke informatie over de ingrediënten van dit geneesmiddel  
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

### **Farmacodynamische interacties**

#### Gecontraïndiceerde combinaties:

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

Ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die een SSRI gebruikten in combinatie met een niet-selectieve, irreversibele monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmer) en bij patiënten die de SSRI-behandeling recentelijk hadden gestaakt en overstapten op dergelijke MAO-remmers (zie rubriek 4.3). In sommige gevallen ontwikkelde de patiënt het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.8).

Escitalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers. Escitalopram mag 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer worden gestart. Minimaal 7 dagen na het staken van de behandeling met escitalopram mag pas worden begonnen met een niet-selectieve, irreversibele MAO-remmer.

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

Vanwege het risico van serotoninesyndroom is de combinatie van escitalopram met een MAO-A-remmer zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk blijkt, moet deze worden gestart bij de minimale aanbevolen dosering en moet het klinisch toezicht worden verscherpt.

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

Het antibioticum linezolid is een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer en dient niet aan patiënten die behandeld worden met escitalopram gegeven te worden. Indien het gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dient het in minimale doseringen te worden toegediend en dient de patiënt klinisch te worden gevolgd (zie rubriek 4.3).

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

In combinatie met selegiline (irreversibele MAO-B-remmer) is voorzichtigheid geboden vanwege het risico van serotoninesyndroom. Selegilinedoseringen tot 10 mg/dag zijn veilig toegediend in combinatie met racemisch citalopram.

#### *QT-interval verlenging*

Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies uitgevoerd met escitalopram in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van escitalopram en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Derhalve is gelijktijdig gebruik van escitalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA en III anti-aritmica, antipsychotica (onder andere fenothiazine-derivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële geneesmiddelen (onder andere sparfloxacine, moxifloxacine, erythromycine IV, pentamidine, anti-malaria behandeling, in het bijzonder halofantrine), bepaalde antihistaminica (b.v. astemizol, hydroxyzine, mizolastine), gecontra-indiceerd.

#### Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen:

##### *Serotonerge geneesmiddelen*

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld opioïden (waaronder tramadol) en triptanen (waaronder sumatriptan) kan leiden tot serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

##### *Medische producten met buprenorfine*

Serotonerge geneesmiddelen, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva omdat het risico van serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening is toegenomen (zie 4.4).

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

SSRI's kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen (bijvoorbeeld antidepressiva (TCA's, SSRI's), neuroleptica

(fenothiazinen, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

#### *Lithium, tryptofaan*

Er zijn gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend, daarom moet gelijktijdig gebruik van SSRI's met deze geneesmiddelen met terughoudendheid worden ondernomen.

#### *Sint-janskruid*

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

#### *Bloedingen*

Antistollingseffecten kunnen veranderen wanneer escitalopram gecombineerd wordt met orale antistollingsmiddelen. Bij patiënten die orale anticoagulantia krijgen, moet nauwlettend worden toegezien op de coagulatie wanneer de escitalopram-behandeling wordt gestart of beëindigd (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik met non-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs) kan de neiging tot bloeden verhogen (zie rubriek 4.4).

#### *Alcohol*

Er zijn geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties te verwachten tussen escitalopram en alcohol. Evenals bij andere psychotrope geneesmiddelen wordt de combinatie met alcohol echter niet aangeraden.

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

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

### **Farmacokinetische interacties**

#### Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetische eigenschappen van escitalopram

Het metabolisme van escitalopram vindt vooral plaats via CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen eveneens bijdragen aan het metabolisme, zij het in mindere mate. Het metabolisme van de voornaamste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) lijkt deels te worden gekatalyseerd door CYP2D6.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met eenmaal daags 30 mg omeprazol (een CYP2C19-remmer) leidde tot een matige (ongeveer 50%) stijging van de escitalopram plasmaspiegels.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met tweemaal daags 400 mg cimetidine (matig sterke algemene enzymremmer) leidde tot een matige (ongeveer 70%) stijging van de escitalopram plasmaspiegels. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van escitalopram samen met cimetidine. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Dientengevolge dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19-remmers (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosering van escitalopram kan noodzakelijk zijn op basis van observatie van de bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

#### Effect van escitalopram op de farmacokinetische eigenschappen van andere geneesmiddelen

Escitalopram is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym gemetaboliseerd worden en die een smalle therapeutische breedte hebben, zoals flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige op het CZS inwerkende medicijnen die vooral gemetaboliseerd worden door CYP2D6, waaronder antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

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

*In-vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat escitalopram tevens een lichte remming van CYP2C19 kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19.

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

### Zwangerschap

Voor escitalopram zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens zwangerschap.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. (Zie rubriek 5.3.) Escitalopram dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en pas na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen. Neonaten wiens moeder tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, escitalopram hebben gebruikt moeten worden geobserveerd. Abrupt stoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanosis, apnoe, toevallen, temperatuur instabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid, en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ofwel serotonerge effecten ofwel onttrekkingsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 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

De verwachting is dat escitalopram zal worden uitgescheiden in de moedermelk.

Daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling ontraden.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram 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**

Ofschoon gebleken is dat escitalopram het geestelijke of het psychomotorische vermogen niet beïnvloedt, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de vaardigheden nadelig beïnvloeden. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen om machines te gebruiken wordt beïnvloed.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen zijn het meest frequent in de eerste of tweede week van de behandeling en nemen veelal af in hevigheid en frequentie naarmate de behandeling vordert.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die bekend zijn voor SSRI's en ook voor escitalopram zijn gemeld in zowel placebogecontroleerde studies als spontane postmarketing meldingen en zijn hieronder gegeven per orgaansysteem en frequentie.

De frequenties komen uit klinische studies en zijn niet gecorrigeerd voor placebogebruik. Frequenties zijn 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 zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	Niet bekend	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	Zelden	Anafylactische reacties
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Niet bekend	Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Vaak	Verminderde eetlust, verhoogde eetlust, gewichtstoename
	Soms	Gewichtsafname
	Niet bekend	Hyponatriëmie, anorexie <sup>2</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>	Vaak	Angst, rusteloosheid, abnormale dromen, verminderd libido Vrouwen: anorgasmie
	Soms	Bruxisme, agitatie, nervositeit, paniekaanval, verwarde toestand
	Zelden	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie

	Niet bekend	Manie, zelfmoordgedachten, suïcidaal gedrag <sup>1</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Insomnia, somnolentie, duizeligheid, paresthesie, tremor
	Soms	Smaakstoornis, slaapstoornis, syncope
	Zelden	Serotoninesyndroom
	Niet bekend	Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotore rusteloosheid/akathisie <sup>2</sup>
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Mydriasis, visuele stoornissen
<b>Evenwichtsorgaan- en oor- aandoeningen</b>	Soms	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Soms	Tachycardie
	Zelden	Bradycardie
	Niet bekend	Via ECG aangetoond verlengt QT-interval, ventriculaire aritmie, waaronder Torsade de Pointes
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>	Vaak	Sinusitis, geeuwen
	Soms	Epistaxis
<b>Maagdarmstelselaan- doeningen</b>	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree, constipatie, braken, droge mond

	Soms	Gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale bloeding)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Niet bekend	Hepatitis, abnormale leverfunctietest
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	Vaak	Toegenomen transpiratie
	Soms	Urticaria, alopecia, uitslag, pruritus
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Vaak	Arthralgie, myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Niet bekend	Urineretentie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Vaak	Mannen: ejaculatiestoornis, impotentie
	Soms	Vrouwen: metrorragie, menorragie
	Niet bekend	Postpartumbloeding* Galactorroe. Mannen: priapisme
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak	Vermoeidheid, pyrexie
	Soms	Oedeem

<sup>1</sup> Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met escitalopram of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

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

QT-interval verlenging



Meldingen van QT-interval verlenging en ventriculaire aritmie, waaronder Torsade de Pointes, zijn gerapporteerd tijdens de postmarketing fase; voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of met bestaande QT-interval verlenging of andere hartproblemen (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

#### Klasse-effecten

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

#### Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van behandeling

Het staken van behandeling met SSRI's/SNRI's (zeker wanneer abrupt) leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie en de sensatie van elektrische schokken), slaapstoornissen (slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid, en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig en zelf limiterend, echter in sommige individuen kunnen ze ernstig zijn en/of langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosis langzaam af te bouwen wanneer behandeling met escitalopram niet langer noodzakelijk is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### Toxiciteit

Klinische gegevens betreffende het overdoseren van escitalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen in overdosering ingenomen. In het merendeel van de meldingen zijn alleen milde of geen symptomen gerapporteerd. Fatale meldingen van een escitalopram overdosis betreffen zelden een overdosis van alleen escitalopram; de meerderheid van de meldingen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen.

Hoeveelheden van 400 tot 800 mg van alleen escitalopram zijn ingenomen zonder ernstige symptomen.

### Symptomen

Symptomen gerapporteerd bij een overdosis van escitalopram zijn voornamelijk gerelateerd aan het centraal zenuwstelsel (variërend van duizeligheid, tremor en agitatie, tot zeldzame meldingen van serotoninesyndroom, convulsies en coma), het gastro-intestinale systeem (misselijkheid/overgeven), het cardiovasculaire systeem (hypotensie, tachycardie, QT-interval verlenging en aritmieën), en de vocht- en electrolytenbalans (hypokaliëmie en hyponatriëmie).

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Breng een vrije luchtweg tot stand en houd deze open, zorg voor adequate zuurstoftoevoer en ademfunctie. Maagspoeling en het gebruik van actieve kool dienen te worden overwogen. Na orale inname moet zo snel mogelijk een maagspoeling worden uitgevoerd. Het bewaken van het hartritme en andere vitale functies wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische ondersteuning.

Het maken van een ECG is aangeraden in het geval van een overdosis bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmie, bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen of bij patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld bij een leverfunctiestoornis.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers

*ATC-code:* N06 AB10

#### Werkingsmechanisme

Escitalopram is een selectieve remmer van serotonine (5-HT) heropname met een hoge affiniteit voor de primaire bindingsplaats. Het bindt ook aan een allosterische plaats op het serotoninetransportsysteem, met een 1000x lagere affiniteit.

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

De remming van 5-HT-heropname is de enige waarschijnlijke werking die de farmacologische en klinische effecten van escitalopram verklaart.

#### Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ECG-studie in gezonde vrijwilligers werd een verandering van baseline QTc (Fridericia-correctie) gezien van 4,3 msec (90% CI: 2,2; 6,4) bij een dosering van 10 mg/dag en 10,7 msec (90% CI: 8,6; 12,8) bij een suprathérapeutische dosering van 30 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

### Klinische werkzaamheid

#### *Ernstige depressieve episoden*

Escitalopram is werkzaam gebleken bij de acute behandeling van depressieve episodes in drie van vier dubbelblinde, placebo-gecontroleerde korte-termijnstudies (8 weken). In een lange-termijn studie, waar gekeken werd naar het voorkomen van een terugval, werden 274 patiënten, die respons hadden getoond tijdens een eerdere 8 weken durende open-label behandeling met escitalopram 10 of 20 mg/dag, gerandomiseerd voor voortzetting van de behandeling met dezelfde dosis escitalopram of placebo gedurende maximaal 36 weken. Bij patiënten die escitalopram bleven gebruiken, bleek in dit onderzoek een significant langere tijd voordat een terugval optrad gedurende de volgende 36 weken dan bij patiënten in de placebo-groep.

#### *Sociale angststoornis*

Escitalopram bleek zowel werkzaam in drie korte-termijn studies (12 weken) als bij een zes maanden durend onderzoek naar relapspreventie bij respondenten met een sociale angststoornis. In een 24 weken durende “dose-finding” studie is de werkzaamheid van 5, 10 en 20 mg escitalopram aangetoond.

#### *Gegeneraliseerde angststoornis*

Escitalopram in doseringen van 10 en 20 mg per dag was effectief in vier van de vier placebo-gecontroleerde studies.

In een gepoolde analyse van drie studies waarvan de opzet vergelijkbaar was, waaraan in totaal 421 patiënten met escitalopram behandeld werden en 419 patiënten met placebo, waren respectievelijk 47,5% en 28,9% responders en 37,1% en 20,8% remitters. Een aanhoudend effect werd gezien vanaf week 1. Aanhoudende werkzaamheid van escitalopram 20 mg/dag werd aangetoond in een 24- tot 76 weken durende gerandomiseerde continuïteitsstudie bij 375 patiënten die in een initiële 12-weken durende open-label studie als responders waren gekarakteriseerd.

#### *Obsessieve-compulsieve stoornis*

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

Het voorkomen van een terugval is aangetoond voor escitalopram 10 mg/dag en 20 mg/dag in patiënten die respons hadden getoond op escitalopram tijdens een

16 weken durende open-label periode, en die een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde periode in gingen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Absorptie is vrijwel volledig en onafhankelijk van voedselinname. (De gemiddelde tijd tot maximale concentratie (gemiddelde  $T_{max}$ ) bedraagt 4 uur na meervoudige dosering).

Naar verwachting bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram evenals bij citalopram circa 80%.

### Distributie

Het schijnbaar distributievolume ( $V_{d,\beta} / F$ ) na orale toediening bedraagt ongeveer 12 tot 26 l/kg. De binding aan plasma-eiwitten is lager dan 80% voor escitalopram en de voornaamste metabolieten.

### Biotransformatie

Escitalopram wordt in de lever omgezet in de gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten. Beide zijn farmacologisch actief. Daarnaast kan stikstof worden geoxideerd tot de N-oxidemetabooliet. Zowel de moederstof als de metabolieten worden deels uitgescheiden als glucuroniden. Na meervoudige dosering bedragen de gemiddelde concentraties van de demethyl- en didemethylmetabolieten doorgaans respectievelijk 28-31% en <5% van de escitalopramconcentratie. De biotransformatie van escitalopram in de gedemethyleerde metabooliet vindt met name plaats door CYP2C19. Mogelijk dragen de enzymen CYP3A4 en CYP2D6 hieraan bij.

### Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd ( $t_{1/2\beta}$ ) na meervoudige dosering bedraagt circa 30 uur en de orale plasmaklaring ( $Cl_{oral}$ ) is circa 0,6 l/min. De voornaamste metabolieten hebben een significant langere halfwaardetijd. Verondersteld wordt dat escitalopram en de voornaamste metabolieten geëlimineerd worden via zowel de lever (metabolisch) als de nieren, waarbij het grootste deel van de dosis als metabooliet in de urine wordt uitgescheiden.

### Lineariteit

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

#### Oudere patiënten (> 65 jaar)

Escitalopram lijkt langzamer te worden geëlimineerd bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten. Systemische blootstelling (AUC) is circa 50% hoger bij oudere patiënten dan bij jonge gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2).

#### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh Criteria A en B) was de halfwaardetijd van escitalopram ongeveer twee keer zo lang, en de blootstelling was ongeveer 60% hoger, dan in personen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

#### Verminderde nierfunctie

Voor racemisch citalopram is een langere halfwaardetijd en een kleine toename van de blootstelling waargenomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie ( $CL_{cr}$  10-53 ml/min). Plasmaconcentraties van de metabolieten zijn niet onderzocht, maar deze kunnen verhoogd zijn (zie rubriek 4.2).

#### Polymorfisme

Waargenomen is dat trage CYP2C19-metaboliseerders een tweemaal zo hoge plasmaconcentratie escitalopram hebben als snelle metaboliseerders. Er werd geen significant verschil in blootstelling waargenomen in trage CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 4.2).

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

Er is geen volledige conventionele reeks preklinische onderzoeken gedaan naar escitalopram omdat de toxicokinetische en toxicologische “bridging-studies” bij ratten naar de werking van escitalopram en citalopram een vergelijkbaar profiel opleverden. Alle informatie met betrekking tot citalopram kan derhalve worden geëxtrapoleerd naar escitalopram.

Bij vergelijkende toxicologische studies met ratten bleken escitalopram en citalopram na een behandeling van enkele weken cardiotoxiciteit te veroorzaken, waaronder congestief hartfalen, wanneer doseringen werden gebruikt die algemene toxiciteit veroorzaakten. De cardiotoxiciteit leek sterker te correleren met de piek-plasmaconcentraties dan met systemische blootstellingen (AUC). Piek-plasmaconcentraties bij geen-effect-niveau lagen hoger (8 maal) dan de concentraties bij klinisch gebruik, terwijl AUC voor escitalopram slechts drie- tot viermaal hoger was dan de blootstelling bij klinisch gebruik. Voor citalopram lagen de AUC-waarden voor het S-enantiomeer zes- tot zevenmaal hoger dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt. De bevindingen zijn waarschijnlijk gerelateerd aan een versterkte invloed op biogene aminen, dat wil zeggen ondergeschikt aan de primaire farmacologische effecten, hetgeen leidt tot hemodynamische effecten (afname van de stroming in de kransslagader) en ischemie. Het exacte

mechanisme van cardiotoxiciteit bij ratten is echter niet duidelijk. Klinische ervaring met citalopram en ervaringen uit klinisch onderzoek met escitalopram geven geen aanwijzing dat er een klinisch verband bestaat tussen deze bevindingen.

In sommige weefsels, zoals longen, epididymes en de lever, zijn na langdurige behandeling van ratten met escitalopram en citalopram verhoogde concentraties fosfolipiden gevonden. Deze bevindingen in de epididymides en lever werden waargenomen bij een blootstelling die overeenkomt met die in de mens. Het effect verdwijnt na staken van de behandeling. Ophoping van fosfolipiden (fosfolipidosis) bij dieren is waargenomen in verband met veel kationische amfifiele medicijnen. Niet bekend is of dit fenomeen enige significante relevantie heeft voor de mens.

Bij het ontwikkelingstoxiciteitonderzoek bij ratten werden embryotoxische effecten (verminderd foetusgewicht en omkeerbare vertraging van de skeletvorming) waargenomen bij AUC-blootstellingen die hoger lagen dan de blootstelling bij klinisch gebruik. Er werd geen verhoogde frequentie van malformaties gevonden. Een pre- en postnataal onderzoek wees verminderde overlevingskansen gedurende de lactatieperiode uit bij AUC-blootstellingen die hoger lagen dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt. 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**

#### Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Croscarmellose natrium

Talk

Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Opadry wit-YS-1-7003 (bestaat uit titaandioxide (E171), hypromellose 2910, macrogol 400, polysorbaat 80)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen

## **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden, HDPE-container: Binnen 4 maanden na opening gebruiken.  
Bewaren beneden 30 °C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C. Voor bewaarcondities na opening van de HDPE-container, zie rubriek 6.3.

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

PVC/PE/PVdC doorzichtige triplex blister, verpakking met doos, à 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 of 200 tabletten – EAV: 49x1, 56x1, 98x1, 100x1 tabletten.  
PVC/PE/PVdC witte opake triplex blister, verpakking met doos, à 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 of 200 tabletten – EAV: 49x1, 56x1, 98x1, 100x1 tabletten.  
Hoge dichtheid polyetheen (HDPE) tablettencontainers à 100 of 200 tabletten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Billpharma (Ireland) Limited  
Inniscarra, Main Street,  
Rathcoole, Co. Dublin  
Ierland

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

RVG 114444

RVG 114445

RVG 114446

RVG 114447

**9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 December 2014

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 5 juli 2023