**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sipralexa 5 mg filmomhulde tabletten Sipralexa 10 mg filmomhulde tabletten Sipralexa 15 mg filmomhulde tabletten Sipralexa 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sipralexa 5 mg: elke tablet bevat 5 mg escitalopram (als oxalaat). Sipralexa 10 mg: elke tablet bevat 10 mg escitalopram (als oxalaat). Sipralexa 15 mg: elke tablet bevat 15 mg escitalopram (als oxalaat). Sipralexa 20 mg: elke tablet bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Sipralexa 5 mg: Ronde, witte, filmomhulde tabletten van 6 mm met aan één kant de vermelding “EK”. Sipralexa 10 mg: Ovale, witte, filmomhulde gleuftabletten van 8x5,5 mm met aan één kant de vermelding “E” en “L” aan elke zijde van de breukstreep.
Sipralexa 15 mg: Ovale, witte, filmomhulde gleuftabletten van 9,8x6,3 mm met aan één kant de vermelding “E” en “M” aan elke zijde van de breukstreep.
Sipralexa 20 mg: Ovale, witte, filmomhulde gleuftabletten van 11,5x7 mm met aan één kant de vermelding “E” en “N” aan elke zijde van de breukstreep.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van majeure depressieve episodes. Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie. 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 doses van meer dan 20 mg per dag werd niet aangetoond.

*Majeure depressieve episodes*
De gebruikelijke dosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg per dag.

Gewoonlijk wordt de antidepressieve respons na 2-4 weken bereikt. Na het verdwijnen van de symptomen, is nog een behandeling van minstens 6 maanden vereist voor consolidatie van de respons.

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

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

*Sociale angststoornis*
De gebruikelijke dosis is 10 mg éénmaal per dag. Normaal zijn 2-4 weken nodig om de symptomen te verlichten. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag nadien deze dosis worden verlaagd tot 5 mg of verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

Sociale angststoornis is een ziekte met een chronisch verloop en daarom wordt een behandeling gedurende 12 weken aanbevolen om de respons te consolideren. Lange termijn behandeling van responders werd onderzocht over 6 maanden en kan voor een patiënt individueel overwogen worden om herval te vermijden; het nut van de behandeling moet op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden.

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

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

*Gegeneraliseerde angststoornis*
De aanvangsdosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag deze dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

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

*Obsessieve-compulsieve stoornis*
De aanvangsdosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg per dag.

Gezien obsessieve compulsieve stoornis een chronische aandoening is, moeten patiënten voldoende lang behandeld worden om te verzekeren dat ze symptoomvrij zijn.

De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

*Oudere patiënten (> 65 jaar)*
Een aanvangsdosis is 5 mg éénmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).
De werkzaamheid van Sipralexa in sociale angststoornis werd niet onderzocht bij oudere patiënten.

*Pediatrische patiënten*
Sipralexa dient niet te worden gebruikt in de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

*Verminderde nierfunctie*
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig nierfalen (CLCR lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

*Verminderde leverfunctie*
Een aanvangsdosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosis verhoogd worden tot 10 mg per dag. Voorzichtigheid en een

extra zorgvuldige titratie van de dosis wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

*Trage metaboliseerders van CYP2C19*
Voor patiënten, gekend als trage metaboliseerders met betrekking tot CYP2C19, wordt een aanvangsdosis van 5 mg per dag gedurende de twee eerste weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

*Waargenomen discontinueringssymptomen bij het stopzetten van de behandeling*
Abrupt stoppen moet vermeden worden. Bij het stoppen van de behandeling met escitalopram moet de dosis progressief worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken, teneinde het risico op mogelijke discontinueringssymptomen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als onverdraaglijke symptomen optreden als gevolg van een dosisverlaging of van het stoppen van de behandeling, kan een hervatten van de voorheen voorgeschreven dosis worden overwogen. Daarna kan de arts de dosis aan een geleidelijker tempo verder verlagen.

Wijze van toediening

Sipralexa wordt toegediend als éénmalige dosis per dag en mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

## 4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele monoamino-oxidase inhibitoren (MAO-remmers) is tegenaangewezen wegens het risico op optreden van een serotoninesyndroom gepaard met agitatie, tremor, hyperthermie, enz (zie rubriek 4.5).

De combinatie van escitalopram met *reversibele* MAO-A inhibitoren (bv. moclobemide) of de reversibele niet-selectieve MAO inhibitor, linezolide, is tegenaangewezen wegens het risico op optreden van een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

Escitalopram is tegenaangewezen voor patiënten met een gekend QT-intervalverlenging of een aangeboren verlengd QT-syndroom.

Het gebruik van escitalopram met andere geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze het QT-interval verlengen is tegenaangewezen (zie rubriek 4.5).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing voor de geneesmiddelenklasse van de SSRI's (Selectieve Serotonine Heropname Remmers).

Pediatrische patiënten
Sipralexa dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van pediatrische patiënten. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij pediatrische patiënten 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 pediatrische patiënten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Paradoxale angst
Sommige patiënten met een paniekstoornis kunnen bij de aanvang van een behandeling met antidepressiva verhevigde angstsymptomen vertonen. Bij verdere behandeling verdwijnt deze paradoxale reactie doorgaans binnen de twee weken. Om de kans op een anxiogeen effect te verkleinen wordt een lage startdosis aanbevolen (zie rubriek 4.2.).

Convulsies
De toediening van escitalopram moet worden gestaakt als de patiënt voor de eerste maal convulsies vertoont, of wanneer de frequentie van de convulsies toeneemt (bij patiënten met een eerder gestelde diagnose van epilepsie). SSRI's moeten vermeden worden bij patiënten met een onstabiele epilepsie en patiënten met een gecontroleerde epilepsie moeten van nabij worden gevolgd.

Manie
Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van SSRI's aan patiënten met antecedenten van manie/hypomanie. Bij elke patiënt die in een manische fase terechtkomt, moet de toediening van de SSRI worden stopgezet.

Diabetes
Bij diabetici kan een behandeling met SSRI's de glykemische controle verstoren (hypoglykemie of hyperglykemie). Een aanpassing van de dosis insuline en/of orale hypoglykemiërende middelen kan noodzakelijk zijn.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering
Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverminking en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde voorvallen). Dit risico blijft voortbestaan totdat een significante remissie optreedt. Gezien de kans bestaat dat tijdens de eerste weken behandeling of langer er geen verbetering merkbaar is, moeten patiënten van nabij worden opgevolgd totdat een verbetering optreedt. Algemeen wordt klinisch ervaren dat het risico van zelfmoord kan verhogen tijdens het begin van de genezing.

Andere psychische aandoeningen waarvoor Sipralexa wordt voorgeschreven, kunnen eveneens gepaard gaan met een verhoogd risico op zelfmoordgerelateerde voorvallen. Bovendien kan een comorbiditeit bestaan tussen deze aandoeningen en een majeure depressieve stoornis. Daarom moeten dezelfde voorzorgsmaatregelen die gelden voor patiënten met majeure depressieve stoornis ook in acht worden genomen voor patiënten met andere psychische stoornissen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde voorvallen, of deze die een significante graad van zelfmoordideeën vertonen voor het starten van de behandeling, zijn gekend als een groter risico op zelfmoordgedachten of –pogingen te hebben en moeten daarom nauwlettend opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebo gecontroleerde klinische studies met antidepressieve geneesmiddelen bij volwassenen met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag bij inname van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Patiënten en in het bijzonder deze met een hoog risico moeten tijdens de behandeling van nabij worden opgevolgd en dit vooral in de beginfase van de behandeling alsook na verandering van dosis. Patiënten (en hun mantelzorgers) moeten attent gemaakt worden op de noodzaak om elke klinische verergering, zelfmoordgedrag of –gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag te observeren en onmiddellijk medische hulp in te roepen mochten deze symptomen optreden.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid
Het gebruik van SSRI's/SNRI's wordt geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of beangstigende rusteloosheid met een nood om vaak te bewegen die gepaard gaat met een onvermogen om stil te zitten of stil te staan. Meestal treedt dit op binnen de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan een dosisverhoging nadelig zijn.

Hyponatriëmie
Hyponatriëmie, die mogelijk te wijten is aan een niet-aangepaste antidiuretisch hormoon secretie (SIADH), werd zelden gerapporteerd bij gebruik van SSRI's en verbetert over het algemeen bij het stopzetten van de therapie. Voorzichtigheid is geboden bij risico-patiënten, zoals bejaarden, of patiënten met cirrose, of patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

Hemorragie
Er zijn meldingen van abnormale cutane bloedingen, zoals ecchymosen en purpura, bij de inname van SSRI's. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten die SSRI's innemen, zeker bij gelijktijdige inname van orale anticoagulantia, van geneesmiddelen met een gekende invloed op de werking van de bloedplaatjes (bv. atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet- steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), ticlopidine en dipyridamol), evenals bij patiënten met antecedenten van neiging tot bloedingen.

ECT (electroconvulsieve therapie)
Daar de klinische ervaring met gelijktijdige toediening van SSRI's en ECT beperkt is, is voorzichtigheid geboden.

Serotoninesyndroom
Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die een serotonerg effect hebben, zoals triptanen (waaronder sumatriptan), opioïden (waaronder tramadol) en tryptofaan.
In zeldzame gevallen werd een serotoninesyndroom gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig SSRI's en serotonerge geneesmiddelen namen. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kunnen een aanwijzing zijn voor de ontwikkeling van dit syndroom. Mocht dit zich manifesteren, dan moet de behandeling met de SSRI en het serotonerge geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en moet onmiddellijk een symptomatische behandeling worden ingesteld.

Sint-janskruid
Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen een verhoogde incidentie van nevenwerkingen met zich meebrengen (zie rubriek 4.5).

Discontinueringssymptomen die werden waargenomen bij het stoppen van de behandeling Discontinueringssymptomen komen vaak voor bij het stoppen van de behandeling, vooral bij het abrupt stoppen (zie rubriek 4.8). De ongewenste effecten vastgesteld in klinische studies na het stopzetten van de behandeling, werden gezien bij ongeveer 25% van de met escitalopram behandelde patiënten en bij 15% van de patiënten die placebo kregen.

Het risico op discontinueringssymptomen kan afhankelijk zijn van verscheidene factoren, waaronder de duur en de dosis van de behandeling alsook het tempo van de dosisverlaging. De vaakst gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesieën en electrische shock gewaarwordingen), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en visuele stoornissen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, doch in sommige patiënten kunnen ze ernstig in intensiteit zijn. Gewoonlijk treden ze op tijdens de eerste dagen na het stopzetten van de behandeling, maar zeer zelden werden symptomen van die aard gerapporteerd bij patiënten die onopzettelijk een dosis hadden overgeslagen.
In het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze gewoonlijk binnen de 2 weken, doch bij sommige patiënten kunnen ze aanhouden (2-3 maanden of meer). Om die reden is het aan te raden, wanneer men de behandeling wil stoppen, escitalopram geleidelijk af te bouwen over een periode van enkele weken of maanden, volgens de nood van de patiënt, (zie "Waargenomen discontinueringssymptomen bij het stopzetten van de behandeling", rubriek 4.2).

Seksuele disfunctie
Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

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

QT-intervalverlenging
Er werd aangetoond dat escitalopram een dosisafhankelijke QT-intervalverlenging kan veroorzaken. Gevallen van QT-verlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes werden gerapporteerd sinds het begin van commercialisering, hoofdzakelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of met een vooraf bestaand verlengd QT-interval of met andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten met een significante bradycardie, met een recent myocard infarct of met ongecompenseerd hartfalen.

Elektrolietstoringen zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie verhogen het risico op kwaadaardige aritmiën en zouden moeten gecorrigeerd worden alvorens de behandeling met escitalopram te starten.

Indien patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld, moet een ECG onderzoek overwogen worden alvorens de behandeling te starten.

Indien symptomen van hartaritmiën optreden tijdens de behandeling met escitalopram, moet de behandeling gestopt worden en moet een ECG onderzoek uitgevoerd worden.

Nauwe-hoek glaucoom
SSRI's, inclusief escitalopram, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, resulterend in mydriasis. Dit mydriatisch effect heeft, vooral bij patiënten met aanleg hiervoor, de potentie om de ooghoek te vernauwen, resulterend in verhoogde intraoculaire druk en nauwe-hoek glaucoom. Escitalopram moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe-hoek glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Hulpstoffen
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

Combinaties die tegenaangewezen zijn:
*Irreversibele niet-selectieve MAO-remmers*
Er zijn gevallen van ernstige reacties gemeld bij patiënten die een SSRI toegediend kregen in combinatie met een niet-selectieve, irreversibele monoamino-oxidase remmer (MAO-remmer), en bij patiënten die recent met een SSRI behandeling gestopt waren en daarop met een dergelijke MAO-remmer behandeld werden (zie rubriek 4.3). In sommige gevallen vertoonde de patiënt een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.8).

Escitalopram is tegenaangewezen in combinatie met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers. Veertien dagen na het staken van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer mag met de inname van escitalopram worden gestart. Na het stoppen van een escitalopram behandeling moeten er minstens 7 dagen verlopen, voordat er met een niet-selectieve, irreversibele MAO-remmer mag worden begonnen.

*Reversibele, selectieve MAO-A remmer (moclobemide)*
Wegens het risico op serotoninesyndroom, is de combinatie van escitalopram met een MAO-A remmer zoals moclobemide tegenaangewezen (zie rubriek 4.3). Indien deze combinatie noodzakelijk blijkt, dient gestart te worden met de kleinst aanbevolen dosis en is een verhoogde klinische opvolging vereist.

*Reversibele, niet-selectieve MAO remmer (linezolide)*
Het antibioticum linezolide is een reversibele niet-selectieve MAO-remmer en dient niet gebruikt te worden bij patiënten behandeld met escitalopram. Indien deze combinatie noodzakelijk blijkt, moet het aan de laagste dosis worden toegediend en is een klinische opvolging van nabij vereist (zie rubriek 4.3).

*Irreversibele, selectieve MAO-B remmer (selegiline)*
Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig innemen van selegiline (irreversibele MAO-B remmer), daar er een risico bestaat een serotoninesyndroom te ontwikkelen. Selegiline doses tot 10 mg per dag werden veilig bevonden, wanneer samen toegediend met racemisch citalopram.

*QT-intervalverlenging*
Er werden geen farmacokinetische en farmacodynamische studies met escitalopram uitgevoerd in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een versterkend effect van escitalopram en deze geneesmiddelen kan niet uitgesloten worden. Om deze reden is de gelijktijdige toediening van escitalopram tegenaangewezen met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA en III antiaritmica, antipsychotica (bijvoorbeeld fenotiazine-afgeleiden, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (bijvoorbeeld sparfloxacine, moxifloxacine, erythromycine IV, pentamidine, anti-malariamiddelen waaronder vooral halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, hydroxyzine, mizolastine).

Combinaties die voorzichtigheid bij gebruik vergen:

*Serotonerge geneesmiddelen*
De gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen bv. opioïden (waaronder tramadol) en triptanen (waaronder sumatriptan) kan leiden tot het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

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

*Lithium, tryptofaan*
Er zijn meldingen van versterkte effecten bij de toediening van SSRI's in combinatie met lithium of tryptofaan. Daarom moet men voorzichtig zijn bij het gelijktijdig gebruik van SSRI's met deze geneesmiddelen.

*Sint-janskruid*
Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kunnen een verhoogde incidentie van nevenwerkingen met zich meebrengen (zie rubriek 4.4).

*Hemorragie*
De effecten op de bloedstolling kunnen gewijzigd worden bij combinatie van escitalopram met orale anticoagulantia. Bij patiënten in behandeling met orale anticoagulantia dient de bloedstolling zorgvuldig te worden opgevolgd bij aanvang of beëindigen van de behandeling met escitalopram (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik van niet steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) kunnen bloedingsneigingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

*Alcohol*
Men verwacht geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties tussen escitalopram en alcohol. Niettegenstaande is, zoals geldt voor andere psychotrope geneesmiddelen, de combinatie met alcohol niet aan te raden.

*Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren*

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren, omdat deze condities de kans op maligne aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van escitalopram
Escitalopram wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door middel van het enzyme CYP2C19.
CYP3A4 en CYP2D6 kunnen eveneens bijdragen tot de metabolisatie, zij het dan in mindere mate. Vermoedelijk katalyseert CYP2D6 gedeeltelijk de metabolisatie van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram).

Het gelijktijdig toedienen van escitalopram met omeprazol 30 mg éénmaal per dag (een CYP2C19 remmer) resulteerde in een matige verhoging (ongeveer 50%) van de plasmaconcentraties van escitalopram.

Het gelijktijdig toedienen van escitalopram met cimetidine 400 mg tweemaal per dag (een matig krachtige algemene enzymeremmer) resulteerde in een matige stijging (ongeveer 70%) van de plasmaconcentraties van escitalopram. Voorzichtigheid is aangewezen indien escitalopram en cimetidine gelijktijdig worden toegediend. Een dosisaanpassing kan nodig zijn.

Voorzichtigheid is derhalve geboden wanneer deze middelen tegelijk met CYP2C19-remmers worden gebruikt (bijvoorbeeld omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de dosis escitalopram kan noodzakelijk zijn op basis van de monitoring van bijwerkingen bij gelijktijdige behandeling (zie rubriek 4.4).

Invloed van escitalopram op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen
Escitalopram is een remmer van het enzyme CYP2D6. Voorzichtigheid is aan te raden bij het gelijktijdig toedienen van escitalopram met geneesmiddelen, die hoofdzakelijk door dit enzyme worden gemetaboliseerd en die een nauwe therapeutische index hebben bv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel inwerken en die hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, bv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. In dit geval kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

Het gelijktijdig gebruik met desipramine of metoprolol resulteerde in beide gevallen in een verdubbeling van de plasmaspiegels van deze twee CYP2D6 substraten.
*In vitro* studies hebben aangetoond dat escitalopram ook een zwakke remming van CYP2C19 kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar betreffende aan escitalopram blootgestelde zwangerschappen.
Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Sipralexa mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk en enkel na een zorgvuldige risico/baten overweging.

Als de moeder Sipralexa verder gebruikt tijdens de latere stadia van de zwangerschap en vooral in het derde trimester, moeten pasgeborenen worden geobserveerd. Tijdens de zwangerschap moet abrupt stopzetten van de behandeling worden vermeden.

De volgende verschijnselen kunnen optreden bij de pasgeborene wanneer SSRI's/SNRI's door de moeder gebruikt werden in het latere stadium van de zwangerschap: 'respiratory distress', cyanose, apnoe, stuiptrekkingen, onstabiele temperatuur, voedingsmoeilijkheden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, irritabiliteit, lethargie, aanhoudend huilen, somnolentie en moeilijk slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van serotonerge effecten ofwel van discontinueringssymptomen. In het merendeel van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uren) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens hebben gesuggereerd dat het gebruik van SSRIs tijdens de zwangerschap, vooral tijdens de eindfase, het risico kan verhogen van persistente pulmonaire hypertensie bij de pasgeborene (PPHN). Het geobserveerde risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene bevolking komt PPHN ongeveer in 1 tot 2 gevallen 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
Verwacht wordt dat escitalopram in de moedermelk wordt geëxcreteerd. Bijgevolg is het niet aan te raden borstvoeding te geven tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid
Uit onderzoek bij dieren blijkt dat citalopram de kwaliteit van sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3). In rapporten van humane gevallen met een aantal SSRI's werd aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is. Een effect op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot dusver niet waargenomen.

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

Hoewel werd aangetoond dat escitalopram geen invloed heeft op de intellectuele functie of de psychomotorische prestaties, kan elk psycho-actief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de vaardigheden verstoren. Bijgevolg moeten patiënten gewaarschuwd worden voor het mogelijke risico voor een invloed op hun vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen die gekend zijn voor de SSRI's en die ook werden gerapporteerd voor escitalopram zowel in de placebo gecontroleerde klinische studies als de spontane post-marketing bijwerkingen worden hierna weergegeven volgens systeem orgaanklasse en frequentie.
De frequenties zijn overgenomen van de klinische studies; deze zijn niet placebo-gecorrigeerd. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| **Systeem orgaanklasse** | **Frequentie** | **Ongewenste effecten** |
|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Niet bekend | Thrombocytopenie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Anafylactische reactie |
| Endocriene aandoeningen | Niet bekend | Ongeschikte ADH secretie, hyperprolactinemie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Vaak | Verminderde eetlust, verhoogde eetlust, gewichtstoename |
| | Soms | Gewichtsafname |
| | Niet bekend | Hyponatriëmie, anorexie[1] |
| Psychische stoornissen | Vaak | Angst, rusteloosheid, abnormale dromen, verminderd libido Vrouw: anorgasmie |
| | Soms | Bruxisme, agitatie, zenuwachtigheid, paniekaanval, verwarde toestand |
| | Zelden | Agressie, depersonalisatie, hallucinatie |
| | Niet bekend | Manie, zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag[2] |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Hoofdpijn |

| | | |
|---|---|---|
| | Vaak | Insomnia, somnolentie, duizeligheid, tremor paresthesieën, |
| | Soms | Smaakstoornis, slaapstoornis, syncope |
| | Zelden | Serotoninesyndroom |
| | Niet bekend | Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/akathisie[1] |
| Oogaandoeningen | Soms | Mydriase, gezichtsstoornis |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Soms | Tinnitus |
| Hartaandoeningen | Soms | Tachycardie |
| | Zelden | Bradycardie |
| | Niet bekend | Electrocardiogram verlengd QT, ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes |
| Bloedvataandoeningen | Niet bekend | Orthostatische hypostensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Sinusitis, geeuwen |
| | Soms | Epistaxis |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer vaak | Nausea |
| | Vaak | Diarree, obstipatie, braken, droge mond |
| | Soms | Gastrointestinale hemorragieën (waaronder rectale hemorragie) |
| Lever- en galaandoeningen | Niet bekend | Hepatitis, abnormale leverfunctietest en |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Verhoogd zweten |
| | Soms | Urticaria, alopecia, rash, pruritus |
| | Niet bekend | Ecchymose, angio-oedeem |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeninge n | Vaak | Arthralgie, myalgie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Niet bekend | Urineretentie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Vaak | Man: ejaculatiestoornis, impotentie |
| | Soms | Vrouw: metrorragie, menorragie |
| | Niet bekend | Galactorroe Man: priapisme Postpartumbloeding[3] |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Vermoeidheid, koorts |
| | Soms | Oedeem |

[1] Deze effecten werden gerapporteerd voor de therapeutische klasse van de SSRI's.
[2] Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens de behandeling met escitalopram of kort na het onderbreken van de behandeling (zie rubriek 4.4)
[3] Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

QT-intervalverlenging
Gevallen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes werden gerapporteerd sedert het begin van commercialisering, hoofdzakelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie en met een vooraf bestaand verlengd QT-interval of met

andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Klasse effect
Epidemiologische studies, in hoofdzaak uitgevoerd bij patiënten van minstens 50 jaar, tonen een verhoogd risico van botbreuken bij patiënten die behandeld worden met SSRI's en tricyclische antidepressiva. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet gekend.

Discontinueringssymptomen die werden gezien na het stoppen van de behandeling
Stopzetten van SSRI's/SNRI's (vooral indien abrupt) leidt over het algemeen tot het optreden van discontinueringssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesieën en elctrische shock gewaarwordingen), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intens dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en visuele stoornissen zijn de vaakst gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze bijwerkingen licht tot matig en zelflimiterend, doch bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of voortduren. Vandaar dat het aangewezen is een graduele afbouw door geleidelijke dosisvermindering te overwegen als de escitalopram behandeling niet langer nodig wordt geacht (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:

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

### 4.9 Overdosering

Toxiciteit
Klinische gegevens over overdosering met escitalopram zijn beperkt en vele gevallen gaan gepaard met overdosis van andere geneesmiddelen. In het merendeel van de gevallen werden lichte of geen symptomen gerapporteerd. Fatale gevallen van overdosis met escitalopram alleen werden zelden gerapporteerd; het merendeel van de gevallen ging over overdosis met gelijktijdig toegediende medicatie. Doseringen tussen 400 mg en 800 mg escitalopram alleen werden ingenomen zonder ernstige symptomen.

Symptomen
Symptomen van gerapporteerde overdosering met escitalopram omvatten symptomen die hoofdzakelijk verband houden met het centraal zenuwstelsel (gaande van duizeligheid, tremor en agitatie tot zeldzame gevallen van serotoninesyndroom, convulsie en coma), het maagdarmstelsel (nausea/braken), het hart- en bloedvatstelsel (hypotensie, tachycardie, QT-intervalverlenging en arritmieën) en problemen met de vocht– en electrolyten balans (hypokaliëmie, hyponatriëmie).

Behandeling
Er bestaat geen specifiek antidotum. Maak een luchttoegang en houd deze open, zorg voor voldoende zuurstoftoevoer en ondersteun de ademhaling. Maagspoeling en toedienen van actieve kool moeten overwogen worden. Maagspoeling moet zo snel mogelijk worden uitgevoerd na orale inname. Monitoring van het hart en de vitale tekenen is aanbevolen, samen met algemene symptomatische ondersteunende maatregelen.

ECG monitoring wordt aangeraden in gevallen van overdosering, bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmiën, bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen die het QT-interval verlengen of bij patiënten met een gewijzigd metabolisme, bijvoorbeeld bij verminderde leverfunctie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers; ATC-code: N06AB10.

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

Escitalopram heeft geen of een lage affiniteit voor een reeks receptoren, waaronder 5-HT1A, 5-HT2, DA D1 en D2-receptoren, $\alpha$1-, $\alpha$2- en $\beta$-adrenoreceptoren, histamine H1, cholinerge muscarine, benzodiazepine- en opioïde receptoren.

Remming van de 5-HT heropname is het enige aannemelijke werkingsmechanisme om de farmacologische en klinische effecten van escitalopram te verklaren.

Farmacodynamische effecten
In een dubbelblinde placebo gecontroleerde ECG studie bij gezonde vrijwilligers was de verandering t.o.v. baseline QTc (Fridericia-correctie) 4,3 msec (90% B.I.: 2,2; 6,4) aan een dosis van 10 mg/dag en 10,7 msec
(90% B.I.: 8,6; 12,8) aan een supratherapeutische dosis van 30 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en
4.9).

Klinische werkzaamheid
*Majeure depressieve episodes*
In drie van de vier dubbelblind, placebo gecontroleerde korte termijn studies (8 weken) werd escitalopram werkzaam bevonden in de acute behandeling van majeure depressieve episodes. In een lange termijn herval preventie studie werden 274 patiënten, die responders waren na een beginfase van 8 weken “open label” behandeling met escitalopram 10 of 20 mg per dag, gerandomiseerd om de behandeling verder te zetten gedurende 36 weken met escitalopram aan dezelfde dosis, of met placebo. In deze studie was voor deze patiënten die verder escitalopram kregen gedurende de daarop volgende 36 weken, de tijdspanne voor herval significant langer in vergelijking met placebo.

*Sociale angststoornis*
Escitalopram was doeltreffend zowel in drie korte termijn studies (12 weken) als in een 6 maand durende studie, ter preventie van herval van sociale angststoornis bij responders. In een 24 weken durende dose- finding studie werd aangetoond dat 5, 10 en 20 mg escitalopram werkzaam waren.

*Gegeneraliseerde angststoornis*
Escitalopram, gedoseerd aan 10 en 20 mg per dag was doeltreffend in vier op de vier placebo- gecontroleerde studies.

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

In een 24-76 weken gerandomiseerde studie bij 373 patiënten, die responders waren na een initiële 12 weken open-label behandeling, werd met escitalopram 20 mg per dag een blijvende werkzaamheid aangetoond.

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

De preventie van herval werd aangetoond voor zowel escitalopram 10 mg als 20 mg per dag, bij patiënten die responders waren in een 16 weken open-label behandeling en die geïncludeerd werden in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde periode van 24 weken.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De absorptie is nagenoeg volledig en onafhankelijk van voedselinname (de gemiddelde duur tot maximum concentratie (gemiddelde Tmax) bedraagt 4 uur na een meervoudige inname). Zoals met racemisch citalopram, wordt verwacht dat de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram ongeveer 80% is.

Distributie
Het distributievolume (Vdβ/F) na een orale toediening bedraagt ongeveer 12 tot 26 l/kg. De plasmaproteïnebinding bedraagt minder dan 80% voor escitalopram en haar belangrijkste metabolieten.

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

Eliminatie
De eliminatie-halfwaardetijd (t1/2 β) na meervoudige doses bedraagt ongeveer 30 uur en de orale plasmaklaring (Cloraal) ongeveer 0,6 l/min. De voornaamste metabolieten hebben een significant langere halfwaardetijd. Escitalopram en de voornaamste metabolieten worden verondersteld zowel via de lever (metabolisch) als via de nieren geëlimineerd te worden. Daarbij wordt het grootste gedeelte van de dosis in de vorm van metabolieten in de urine uitgescheiden.

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

Oudere patiënten (> 65 jaar)
Escitalopram blijkt trager geëlimineerd te worden bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten. Systemische blootstelling (AUC) is ongeveer 50% hoger bij ouderen vergeleken met jonge gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2).

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

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

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen volledig standaard preklinisch onderzoek uitgevoerd met escitalopram, vermits de “bridging” toxicokinetische en toxicologische studies uitgevoerd bij de rat met zowel escitalopram als met citalopram een gelijkaardig profiel hebben aangetoond. Om die reden kan al deze informatie die bekomen werd voor citalopram worden geëxtrapoleerd naar escitalopram.

In vergelijkende toxicologische studies bij ratten veroorzaakten escitalopram en citalopram cardiale toxiciteit, waaronder congestief hartfalen, na behandeling van enkele weken aan doses verantwoordelijk voor algemene toxiciteit. De cardiotoxiciteit bleek eerder gecorreleerd te zijn aan de piek plasmaconcentraties dan aan de systemische blootstelling (AUC). Piek plasmaconcentraties bij “no-effect- level” waren hoger (8 maal) dan deze die bij klinisch gebruik worden bereikt, terwijl de AUC voor escitalopram slechts 3 tot 4 maal hoger was dan de blootstelling bereikt bij klinisch gebruik. Voor citalopram waren de AUC waarden voor het S-enantiomeer 6 tot 7 maal hoger dan de blootstelling bereikt bij klinisch gebruik. Deze bevindingen zijn wellicht te wijten aan een overdreven invloed op de biogene amines, zijnde secundair aan de primaire farmacologische effecten, met hemodynamische effecten (daling van de coronaire doorstroom) en ischemie tot gevolg. Het exacte mechanisme van de cardiotoxiciteit bij ratten is echter onduidelijk. Klinische ervaring met citalopram en de ervaring met escitalopram in de klinische studies tonen geen klinische correlatie voor deze bevindingen.

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

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

Uit onderzoek bij dieren blijkt dat citalopram, aan een blootstelling ruim boven de humane blootstelling, een vermindering van de vruchtbaarheidsindex en van de zwangerschapsindex teweegbrengt, alsook een terugdringen van het aantal innestelingen en abnormaal sperma. Voor escitalopram zijn er geen dierstudies hieromtrent beschikbaar.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose verkiezeld
Talk
Natriumcroscarmellose Magnesiumstearaat

Omhulling: Hypromellose Macrogol 400 Titaandioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking: PVC/PE/PVdC/Aluminium blisterverpakking in een kartonnen doosje; 14, 28, 56, 98 tabletten – Unit-dose verpakking met 49x1, 56x1, 98x1, 100x1, 500x1 tabletten (5, 10, 15
en 20 mg).

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

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

Geen bijzondere vereisten.

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

H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9
2500 Valby Denemarken

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

Sipralexa 5 mg filmomhulde tabletten: BE238962 Sipralexa 10 mg filmomhulde tabletten: BE238971 Sipralexa 15 mg filmomhulde tabletten: BE238944 Sipralexa 20 mg filmomhulde tabletten: BE238953

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2002 Datum van laatste verlenging: 13 januari 2016

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024