

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Escitalopram AB 10 mg orodispergeerbare tabletten

Escitalopram AB 20 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Escitalopram AB 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg escitalopram, equivalent aan 12,775 mg escitalopramoxalaat.

Escitalopram AB 20 mg: Elke tablet bevat 20 mg escitalopram, equivalent aan 25,55 mg escitalopramoxalaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet van 10 mg bevat 117,87 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet van 20 mg bevat 235,74 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Escitalopram AB 10 mg: witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met schuine randen en een diameter van 9 mm en aan één kant met "10" gegraveerd.

Escitalopram AB 20 mg: witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met schuine randen en een diameter van 12 mm en aan één kant met "20" gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van ernstige 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

De veiligheid van dagelijkse doses van meer dan 20 mg is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Escitalopram AB wordt toegediend als een enkele dagelijkse dosis en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tablet dient op de tong te worden geplaatst, waar hij snel uiteenvalt en zonder water kan worden doorgeslikt. De orodispergeerbare tablet is broos en dient voorzichtig te worden behandeld.

Escitalopram AB orodispergeerbare tablet is biologisch equivalent aan escitalopram filmomhulde tabletten met een soortgelijke snelheid en mate van absorptie. De tablet heeft dezelfde dosering en

toedieningsfrequentie als escitalopram omhulde tabletten. Escitalopram AB orodispergeerbare tabletten kunnen als alternatief voor escitalopram filmomhulde tabletten worden gebruikt.

De orodispergeerbare tablet is de aangewezen vorm voor patiënten die moeilijkheden hebben om gebruikelijke tabletten in te slikken of wanneer geen drinken voor handen is.

Dosering

Ernstige depressieve episodes

De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 10 mg. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag.

Gewoonlijk zijn er 2-4 weken nodig voor het verkrijgen van een antidepressieve respons. Na verdwijning van de symptomen is een behandeling van ten minste 6 maanden nodig voor consolidatie van de respons.

Paniekstoornis met of zonder agorafobie

Voor de eerste week wordt een aanvangsdosis van 5 mg aanbevolen 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 individuele respons van de patiënt.

De maximale werkzaamheid wordt na ongeveer 3 maanden bereikt. De behandeling duurt een aantal maanden.

Sociale angststoornis

De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 10 mg. Gewoonlijk zijn er 2-4 weken nodig voor het verkrijgen van symptoomverlichting. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, worden verlaagd tot 5 mg of worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

Sociale angststoornis is een ziekte met een chronisch verloop en er wordt een behandeling van 12 weken aanbevolen voor consolidatie van de respons. Langdurige behandeling van responders is gedurende 6 maanden bestudeerd en kan op individuele basis worden overwogen ter voorkoming van terugval; voordelen van de behandeling dienen met regelmatige tussenpozen opnieuw te worden geëvalueerd.

Sociale angststoornis is een duidelijk gedefinieerde diagnostische terminologie van een specifieke stoornis, die niet dient te worden verward met excessieve verlegenheid. Farmacotherapie is alleen geïndiceerd wanneer de stoornis professionele en sociale activiteiten ernstig verstoort.

De plaats van deze behandeling in vergelijking met cognitieve gedragstherapie is niet bepaald. Farmacotherapie maakt deel uit van een totale therapeutische strategie.

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanvangsdosering is eenmaal daags 10 mg. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag.

Langdurige behandeling van responders is gedurende ten minste 6 maanden bestudeerd bij patiënten die 20 mg/dag ontvingen. Voordelen van de behandeling en dosis dienen met regelmatige tussenpozen opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Obsessieve-compulsieve stoornis

De aanvangsdosering is eenmaal daags 10 mg. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 20 mg per dag.

Daar OCS een chronische ziekte is, dienen patiënten een periode te worden behandeld die lang genoeg is om zeker te stellen dat zij vrij zijn van symptomen.

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

Oudere patiënten (> 65 jaar oud)

De aanvangsdosering is eenmaal daags 5 mg. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

De werkzaamheid van escitalopram bij sociale angststoornis is niet bestudeerd bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

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

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met milde of matige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (CL_{CR} minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis wordt gedurende de eerste twee behandelingsweken een aanvangsdosis van 5 mg per dag aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag. Bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie wordt voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie geadviseerd (zie rubriek 5.2).

Slechte metabolisatoren van CYP2C19

Voor patiënten van wie bekend is dat zij slechte metabolisatoren zijn met betrekking tot CYP2C19, wordt een aanvangsdosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee behandelingsweken aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Stopzettingssymptomen gezien bij het stoppen van de behandeling

Abrupte beëindiging dient te worden vermeden. Bij het stoppen van de behandeling met escitalopram dient de dosis gedurende een periode van ten minste één tot twee weken geleidelijk te worden verlaagd om het risico van stopzettingssymptomen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Wanneer zich na een verlaging van de dosis of beëindiging van de behandeling ondraaglijke symptomen voordoen, kan het hervatten van de eerder voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts het verlagen van de dosis voortzetten maar in een geleidelijker tempo.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibele monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd in verband met het risico van serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie enz. (zie rubriek 4.5).

De combinatie van escitalopram met *reversibele* MAO-A-remmers (bijv. moclobemide) of de *reversibele niet-selectieve* MAO-remmer linezolid is gecontra-indiceerd in verband met het risico van begin van een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

Escitalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende QT-intervalverlenging of congenitaal lang-QT-syndroom.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrische patiënten

Escitalopram dient niet te worden gebruikt bij het behandelen van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Suïcide-gerelateerd gedrag (suïcidepoging en gedachten aan suïcide) en vijandigheid (voornamelijk agressie, tegendraads gedrag en boosheid) werden vaker opgemerkt in klinische trials onder kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva in vergelijking met zij die werden behandeld met placebo. Indien op basis van klinische noodzaak desondanks een beslissing tot behandeling wordt genomen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gemonitord op het verschijnen van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken gegevens op de lange termijn met betrekking tot de veiligheid bij kinderen en adolescenten betreffende groei, volwassenwording en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen aan het begin van de behandeling met antidepressiva verhoogde angstsymptomen ondervinden. Deze paradoxale reactie neemt gewoonlijk binnen twee weken tijdens voortgezette behandeling af. Een lage aanvangsdosis wordt geadviseerd voor het verminderen van de waarschijnlijkheid van een anxiogeen effect (zie rubriek 4.2).

Aanvallen

Escitalopram dient gestopt te worden wanneer een patiënt voor het eerst aanvallen ontwikkelt of wanneer er een verhoging in de frequentie van aanvallen is (bij patiënten met een eerdere diagnose van epilepsie). SSRI's dienen te worden vermeden bij patiënten met instabiele epilepsie, en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen nauwlettend te worden gemonitord.

Manie

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van SSRI's bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Men dient te stoppen met SSRI's bij een patiënt die een manische fase ingaat.

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische controle (hypoglykemie of hyperglykemie) veranderen. De dosering van insuline en/of orale hypoglycaemica moet mogelijk worden aangepast.

Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Daar een verbetering mogelijk niet gedurende de eerste paar of meer weken van de behandeling optreedt, dienen patiënten tot een dergelijke verbetering optreedt nauwlettend gemonitord te worden. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico van suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor escitalopram wordt voorgeschreven kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen. Daarnaast kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met ernstige depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgen als die, die worden genomen bij het behandelen van patiënten met ernstige depressieve stoornis, dienen daarom getroffen te worden bij het behandelen van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen of patiënten die een significante mate van suïcidale ideatie vertonen voorafgaand aan de aanvang van de behandeling is bekend dat zij een groter risico lopen op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en dienen zorgvuldig gemonitord te worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische trials met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische

stoornissen vertoonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag met antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwlettende supervisie van patiënten en met name die patiënten met een hoog risico dient samen te gaan met geneesmiddeltherapie, vooral in de beginfase van de behandeling en na dosisveranderingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) dienen gewaarschuwd te worden voor de noodzaak van monitoren op ongeacht welke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcide-gedachten en ongewone veranderingen in gedrag en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen wanneer deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en de behoefte vaak te bewegen vergezeld van een onvermogen stil te zitten of te staan. Dit doet zich meestal in de eerste paar weken van de behandeling voor. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, waarschijnlijk als gevolg van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), is in zeldzame gevallen gerapporteerd bij het gebruik van SSRI's en verdwijnt over het algemeen na het stoppen van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die risico lopen, zoals ouderen, of patiënten met cirrose of bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

Hemorragie

Er zijn meldingen geweest van cutane bloedingsafwijkingen, zoals ecchymose en purpura, met SSRI's. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, met name bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de trombocytenfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica en fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), ticlopidine en dipyridamol) en bij patiënten met bekende bloedingsneigingen. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

ECT (elektroconvulsietherapie)

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

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.

Serotoninesyndroom

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

In zeldzame gevallen is serotoninesyndroom gerapporteerd bij patiënten die SSRI's gelijktijdig met serotonerge geneesmiddelen gebruiken. Een combinatie van symptomen zoals agitatie, tremor, myoclonus, hyperthermie, veranderingen in mentale gesteldheid, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen kan wijzen op de ontwikkeling van deze conditie. Wanneer dit gebeurt dient behandeling met de SSRI en het serotonerge geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en dient te worden gestart met symptomatische behandeling.

Gelijktijdige toediening van serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of

tricyclische antidepressiva, en buprenorfine-bevattende geneesmiddelen kan leiden tot het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met buprenorfine-bevattende geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Sint-janskruid

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kan resulteren in een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Stopzettingssymptomen gezien bij het stoppen van de behandeling

Stopzettingssymptomen bij het stoppen van de behandeling komen vaak voor, met name wanneer abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In klinische trials werden na het staken van de behandeling bij ongeveer 25% van de patiënten die werden behandeld met escitalopram en 15% van de patiënten die placebo gebruikten bijwerkingen waargenomen.

Het risico van stopzettingssymptomen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren inclusief de duur en dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie en elektrische-schoksensaties), slaapstoornissen (inclusief insomnie en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig; bij sommige patiënten kunnen zij echter ernstig in intensiteit zijn.

Zij treden gewoonlijk op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame rapporten van dergelijke symptomen bij patiënten die onbedoeld een dosis hebben gemist.

Over het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel zij bij sommige personen langdurig zijn (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd escitalopram bij het staken van de behandeling geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van een aantal weken of maanden, in overeenstemming met de behoeften van de patiënt (zie "Stopzettingssymptomen bij het stoppen van de behandeling", rubriek 4.2).

Coronaire hartziekte

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

QT-intervalverlenging

Van escitalopram is aangetoond dat het een dosis-afhankelijke verlenging van het QT-interval veroorzaakt. Gevallen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes zijn gerapporteerd tijdens de post-marketingperiode, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, met hypokaliëmie of met reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartziekten (zie rubrieken 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

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

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhogen het risico op maligne aritmieën en dienen te worden gecorrigeerd alvorens behandeling met escitalopram wordt gestart.

Bij behandeling van patiënten met stabiele hartziekte dient vóór aanvang van de behandeling een ECG-beoordeling te worden overwogen.

Bij het optreden van tekenen van hartaritmie tijdens behandeling met escitalopram, dient te worden gestopt met de behandeling en dient een ECG te worden uitgevoerd.

Kamerhoekafsluitingsglaucoom

SSRI's inclusief escitalopram kunnen een effect op de pupilgrootte hebben, resulterend in mydriasis. Dit mydriatische effect heeft het vermogen de ooghoek te vernauwen, hetgeen resulteert in verhoogde intraoculaire druk en kamerhoekafsluitingsglaucoom, met name bij patiënten die daar aanleg voor hebben. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van escitalopram bij patiënten met kamerhoekafsluitingsglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gecontra-indiceerde combinaties

Irreversibele niet-selectieve MAOI's

Gevallen van ernstige reacties bij patiënten die een SSRI ontvingen in combinatie met een niet-selectieve, irreversibele monoamino-oxidaseremmer (MAOI) en bij patiënten die onlangs zijn gestopt met SSRI-behandeling en zijn gestart met een dergelijke MAOI-behandeling zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.3). In sommige gevallen ontwikkelde de patiënt serotoninesyndroom (zie rubriek 4.8).

Escitalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve, irreversibele MAOI's. Escitalopram kan 14 dagen na het stoppen met de behandeling met een irreversibele MAOI worden gestart. Er moeten minstens 7 dagen verstreken zijn na het stoppen met de behandeling met escitalopram, alvorens te starten met een niet-selectieve, irreversibele MAOI.

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

In verband met het risico op serotoninesyndroom, is de combinatie van escitalopram met een MAO-A-remmer zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Wanneer de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dient het op de minimaal aanbevolen dosis te worden gestart en dient klinisch monitoren te worden versterkt.

Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)

Het antibioticum linezolid is een reversibele niet-selectieve MAO-remmer en dient niet te worden gegeven aan patiënten die worden behandeld met escitalopram. Wanneer de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dient deze met minimale doseringen en onder nauwlettend klinisch monitoren te worden gegeven (zie rubriek 4.3).

Irreversibele, selectieve MAO-B-remmer (selegiline)

In combinatie met selegiline (irreversibele MAO-B-remmer) is voorzichtigheid geboden in verband met het risico op ontwikkeling van het serotoninesyndroom. Selegilinedoses tot maximaal 10 mg/dag zijn veilig gelijktijdig toegediend met racemisch citalopram.

QT-intervalverlenging

Farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken van escitalopram in combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen zijn niet uitgevoerd. Een additief effect van escitalopram en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom is gelijktijdige toediening van escitalopram met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals Klasse IA- en III-antiarritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bijv. sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine-IV, pentamidine, antimalariabehandeling, met name halofantrine), bepaalde antihistaminen (astemizol, mizolastine), gecontra-indiceerd.

Combinaties waarvoor voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor gebruik

Buprenorfine-bevattende geneesmiddelen

Bij gebruik van Escitalopram AB is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van buprenorfine-bevattende geneesmiddelen, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen

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

Geneesmiddelen die de aanvaldrempel verlagen

SSRI's kunnen de aanvaldrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de aanvaldrempel kunnen verlagen (bijv. antidepressiva (tricyclische, SSRI's), neuroleptica (fentiazinen, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

Lithium, tryptofaan

Er zijn meldingen geweest van versterkte effecten bij het geven van SSRI's samen met lithium of tryptofaan en daarom dient men voorzichtig te zijn bij gelijktijdig gebruik van SSRI's met deze geneesmiddelen.

Sint-janskruid

Gelijktijdig gebruik van SSRI's en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten kan resulteren in een verhoogde incidentie van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Hemorragie

Bij combinatie van escitalopram met orale anticoagulantia kunnen veranderde anticoagulantie-effecten optreden. Patiënten die behandeling met orale anticoagulantia ontvangen dienen zorgvuldige coagulatiecontrole te krijgen wanneer escitalopram wordt gestart of gestopt (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) kan de neiging tot bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Er worden geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties verwacht tussen escitalopram en alcohol. Zoals met andere psychotropische geneesmiddelen is echter de combinatie met alcohol niet raadzaam.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren

Voorzichtigheid is geboden voor gelijktijdig gebruik van hypokaliëmie/hypomagnesiëmie-inducerende geneesmiddelen daar deze condities het risico van maligne aritmie verhogen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van escitalopram

Het metabolisme van escitalopram wordt voornamelijk gemedieerd door CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6 kunnen ook aan het metabolisme bijdragen hoewel in kleinere mate. Het metabolisme van de belangrijkste metaboliet S-DCT (gedemethyleerd escitalopram) schijnt gedeeltelijk te worden gekatalyseerd door CYP2D6.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met eenmaal daags omeprazol 30 mg (een CYP2C19-remmer) resulteerde in een matige (ongeveer 50%) verhoging van de plasmaconcentraties van escitalopram.

Gelijktijdige toediening van escitalopram met tweemaal daags cimetidine 400 mg (matig sterke algemene enzymremmer) resulteerde in een matige (ongeveer 70%) verhoging van de

plasmaconcentraties van escitalopram. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van escitalopram in combinatie met cimetidine. Dosisaanpassing kan geïndiceerd zijn.

Daarom dient men voorzichtig te zijn bij gelijktijdig gebruik met CYP2C19-remmers (bijv. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamine, lansoprazol, ticlopidine) of cimetidine. Een verlaging van de escitalopram-dosis kan noodzakelijk zijn op basis van monitoring van bijwerkingen tijdens gelijktijdige behandeling.

Effect van escitalopram op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Escitalopram is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk door dit enzym worden gemetaboliseerd en die een smalle therapeutische index hebben, bijv. flecainide, propafenon en metoprolol (bij gebruik bij hartfalen) of sommige op het CZS werkende geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, bijv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Aanpassing van de dosering kan geïndiceerd zijn.

Gelijktijdige toediening met desipramine of metoprolol resulteerde in beide gevallen in een tweevoudige verhoging in de plasmaspiegels van deze twee CYP2D6-substraten.

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat escitalopram ook een zwakke remming van CYP2C19 kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor escitalopram zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot blootgestelde zwangerschappen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Escitalopram AB dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is en uitsluitend na zorgvuldige overweging van het risico/voordeel.

Neonaten dienen te worden geobserveerd wanneer gebruik van Escitalopram AB door de moeder wordt voortgezet in de latere stadia van de zwangerschap, met name in het derde trimester. Abrupte beëindiging van de behandeling tijdens de zwangerschap dient te worden vermeden.

De volgende symptomen kunnen zich bij de neonat voordoen na gebruik van SSRI/SNRI door de moeder in de latere stadia van de zwangerschap: ademnood, cyanose, apneu, aanvallen, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, beweeglijkheid, prikkelbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen zouden het gevolg kunnen zijn van hetzij serotonerge effecten of stopzettingssymptomen. In meerdere gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens hebben aangegeven dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, met name laat in de zwangerschap, het risico van persistente pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Het opgemerkte risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. Bij de algemene populatie treedt 1 tot 2 gevallen van PPHN op per 1000 zwangerschappen.

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

Escitalopram zal naar verwachting worden uitgescheiden in moedermelk. Daarom wordt borstvoeding tijdens de behandeling afgeraden.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek hebben aangetoond dat citalopram de kwaliteit van sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3). Casussen bij mensen met een aantal SSRI's hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van sperma reversibel is. Invloed op de vruchtbaarheid bij mensen is tot nu toe nog niet opgemerkt.

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

Hoewel van escitalopram is aangetoond dat het geen invloed heeft op het intellectueel functioneren of de psychomotorische prestatie kan elk psychoactief geneesmiddel het oordeel of de vaardigheden aantasten. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor het mogelijke risico van een invloed op hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen het meest voor tijdens de eerste of tweede week van de behandeling en nemen tijdens voortgezette behandeling gewoonlijk af in intensiteit en frequentie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Voor SSRI's bekende bijwerkingen die ook zijn gemeld voor escitalopram in zowel de placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken of als spontane post-marketing voorvallen worden hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld.

Frequenties worden genomen uit klinische onderzoeken; zij zijn niet placebo-gecorrigeerd. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Inadequate ADH-secretie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, toegenomen eetlust, gewichtstoename
	Soms	Gewichtsafname
	Niet bekend	Hyponatriëmie, anorexia ¹
Psychische stoornissen	Vaak	Angst, rusteloosheid, abnormale dromen, verminderd libido Vrouw: anorgasmie
	Soms	Bruxisme, agitatie, nervositeit, paniekaanval, verwarde toestand
	Zelden	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie
	Niet bekend	Manie, suïcidale ideatie, suïcidaal gedrag ²
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slapeloosheid, somnolentie, duizeligheid, paresthesie, tremor
	Soms	Smaakstoornis, slaapstoornis, syncope

	Zelden	Serotoninesyndroom
	Niet bekend	Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/acathisie ¹
Oogaandoeningen	Soms	Mydriasis, gezichtsstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Zelden	Bradycardie
	Niet bekend	Elektrocardiogram QT-verlengd Ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Sinusitis, geeuwen
	Soms	Epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree, constipatie, braken, droge mond
	Soms	Gastro-intestinale hemorragieën (inclusief rectale hemorragie)
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Toegenomen transpiratie
	Soms	Urticaria, alopecia, huiduitslag, pruritis
	Niet bekend	Echymose, angio-oedemen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Man: ejaculatiestoornis, impotentie
	Soms	Vrouw: metrorragie, menorrhagie
	Niet bekend	Galactorroe Man: priapismus Postpartumbloeding ³
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, pyrexie
	Soms	Oedeem

¹ Deze effecten werden gerapporteerd voor de therapeutische klasse van de SSRI's.

² Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens behandeling met escitalopram of kort na het stoppen met 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 aritmie inclusief torsade de pointes zijn gerapporteerd tijdens de post-marketingperiode, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, met hypokaliëmie of met reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartziekten (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1)

Klasse-effecten: Epidemiologische onderzoeken, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, tonen een verhoogd risico van botfracturen bij patiënten die SSRI's en TCA's ontvangen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt is niet bekend.

Stopzettingssymptomen gezien bij het stoppen van de behandeling

Stoppen met SSRI's/SNRI's (met name wanneer dit abrupt gebeurt) leidt vaak tot stopzettingssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie en elektrische schoksensaties), slaapstoornissen (inclusief insomnie en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit en visuele stoornissen zijn de meest gerapporteerde reacties. Deze gebeurtenissen zijn over het algemeen mild tot matig en zijn zelfbeperkend, bij sommige patiënten kunnen zij echter ernstig en/of langdurig zijn. Wanneer behandeling met escitalopram niet meer nodig is, is het daarom raadzaam door middel van geleidelijke dosisafbouw te stoppen (zie rubriek 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 het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03

1210 BRUSSEL

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Klinische gegevens over overdosering van escitalopram zijn beperkt en veel gevallen betreffen gelijktijdige overdoseringen van andere geneesmiddelen. In de meerderheid van de gevallen zijn milde of geen symptomen gerapporteerd. Fatale gevallen van overdosering van escitalopram zijn zelden gerapporteerd met alleen escitalopram; de meerderheid van de gevallen betroffen een overdosering met gelijktijdige medicaties. Doses tussen 400 en 800 mg escitalopram alleen zijn genomen zonder ernstige symptomen.

Symptomen

Waargenomen symptomen bij gemelde overdosering van escitalopram hadden voornamelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel (variërend van duizeligheid, tremor en agitatie tot zeldzame gevallen van serotoninesyndroom, convulsie en coma), het maagdarmstelsel (misselijkheid/braken) en het cardiovasculaire stelsel (hypotensie, tachycardie, QT-intervalverlenging en aritmie) en elektrolyt/vochtbalanscondities (hypokaliëmie, hyponatriëmie).

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Creëer een luchtweg en houd hem open, zorg voor adequate zuurstofvoorziening en respiratoire functie. Maagspoeling en het gebruik van geactiveerde kool dient te worden overwogen. Maagspoeling dient zo snel mogelijk na orale ingestie te worden uitgevoerd. Observatie van hart en vitale functies wordt geadviseerd, samen met algemene symptomatische ondersteunende maatregelen.

ECG-monitoring wordt geadviseerd in geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, bij patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, of bij patiënten met veranderd metabolisme, bijv. leverfunctiestoornis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers

ATC-code: N06AB10

Werkingsmechanisme

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

Escitalopram heeft geen of lage affiniteit voor een aantal receptoren inclusief 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- en D₂-receptoren, α ₁-, α ₂-, β -adrenoceptoren, histamine H₁, muscarine-cholinerge, benzodiazepine- en opioïdreceptoren.

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

Farmacodynamische effecten

In een dubbelblind, placebo-gecontroleerd ECG-onderzoek bij gezonde proefpersonen was de verandering vanaf basislijn QTc (Fridericia-correctie) 4,3 ms (90% BI: 2.2, 6.4) op de 10 mg/dag dosis en 10,7 ms (90% BI: 8.6, 12.8) op de suprathérapeutische dosis 30 mg/dag (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

Klinische werkzaamheid

Ernstige depressieve episodes

Escitalopram bleek effectief te zijn bij de acute behandeling van ernstige depressieve episodes in drie van de vier dubbelblinde, placebo-gecontroleerde korte (8-weeken) onderzoeken. Tijdens een langdurig recidiefpreventie-onderzoek werden 274 patiënten die hadden gereageerd tijdens een eerste 8 weken durende open-label behandelingsfase met escitalopram 10 of 20 mg/dag, gerandomiseerd op voortzetting met escitalopram in dezelfde dosis of met placebo, gedurende maximaal 36 weken. In dit onderzoek ondervonden patiënten die doorgingen met escitalopram een significant langere tijd tot terugval gedurende de volgende 36 weken in vergelijking met de patiënten die placebo ontvingen.

Sociale angststoornis

Escitalopram was effectief in zowel drie korte (12 weken) onderzoeken als bij responders in een 6 maanden durend recidiefpreventie-onderzoek naar sociale angststoornis. In een 24 weken durend dosisbepalend onderzoek is de werkzaamheid van 5, 10 en 20 mg escitalopram aangetoond.

Gegeneraliseerde angststoornis

Escitalopram in doses van 10 en 20 mg/dag was in vier van de vier placebogecontroleerde onderzoeken werkzaam.

In gepoolde gegevens uit drie onderzoeken met een soortgelijke ontwerp dat 421 met escitalopram behandelde patiënten en 419 met placebo behandelde patiënten omvatte waren er respectievelijk 47,5% en 28,9% responders en 37,1% en 20,8% remitters. Voordurend effect werd vanaf week 1 waargenomen.

Handhaving van werkzaamheid van escitalopram 20 mg/dag werd aangetoond in een 24 tot 76 weken durend, gerandomiseerd, onderzoek naar handhaving van werkzaamheid bij 373 patiënten die tijdens de eerste 12 weken durende open-label behandeling hadden gereageerd.

Obsessieve-compulsieve stoornis

In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek, scheidde 20 mg/dag escitalopram van placebo op de Y-BOCS totaalscore na 12 weken. Na 24 weken, waren zowel 10 als 20 mg/dag escitalopram superieur in vergelijking met placebo.

Preventie van recidief werd aangetoond voor 10 en 20 mg/dag escitalopram bij patiënten die tijdens een 16 weken durende open-labelperiode reageerden op escitalopram en die begonnen aan een 24 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie is bijna compleet en onafhankelijk van voedselinname. (Gemiddelde tijd tot maximale concentratie (gemiddelde T_{max}) is 4 uur na meerdere doses). Zoals met racemisch citalopram, is de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram naar verwachting ongeveer 80%.

Distributie

Het schijnbare distributievolume (V_{d,β/F}) na orale toediening is ongeveer 12 tot 26 L/kg. De plasmaproteïnebinding is lager dan 80% voor escitalopram en de belangrijkste metabolieten ervan.

Biotransformatie

Escitalopram wordt in de lever gemetaboliseerd tot de gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten. Deze zijn beide farmacologisch actief. Als alternatief kan de stikstof worden geoxideerd om de N-oxidemetaboliet te vormen. Zowel moederstof als metabolieten worden gedeeltelijk uitgescheiden als glucuroniden. Na meerdere doses zijn de gemiddelde concentraties van de demethyl- en didemethylmetabolieten gewoonlijk respectievelijk 28-31% en < 5% van de escitalopramconcentratie. Biotransformatie van escitalopram tot de gedemethyleerde metaboliet wordt primair gemedieerd door CYP2C19. Enige bijdrage van de enzymen CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2 β}) na meerdere doses is ongeveer 30 uur en de orale plasmaklaring (Cl_{oral}) is ongeveer 0,6 L/min. De belangrijkste metabolieten hebben een significant langere halfwaardetijd. Van escitalopram en belangrijke metabolieten wordt aangenomen dat zij worden geëlimineerd via zowel de hepatische (metabole) als de renale routes, waarbij het grootste deel van de dosis in de urine wordt uitgescheiden als metabolieten.

Lineariteit

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

Oudere patiënten (> 65 jaar)

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

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

Met racemische citalopram zijn een langere halfwaardetijd en een lichte verhoging in blootstelling opgemerkt bij patiënten met verminderde nierfunctie (CL_{cr} 10-53 ml/min). Plasmaconcentraties van de metabolieten zijn niet bestudeerd maar zij kunnen verhoogd zijn (zie rubriek 4.2).

Polymorfisme

Men heeft opgemerkt dat slechte metaboliseerders met betrekking tot CYP2C19 een twee keer zo hoge plasmaconcentratie van escitalopram hebben als extensieve metaboliseerders. Er werd geen significante verandering in blootstelling opgemerkt bij slechte metaboliseerders met betrekking tot CYP2D6 (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen volledige conventionele batterij van klinische onderzoeken met escitalopram uitgevoerd daar de overbruggende toxicokinetische en toxicologische onderzoeken die bij ratten werden

uitgevoerd met escitalopram en citalopram een soortgelijk profiel vertoonden. Daarom kan alle citalopraminformatie worden geëxtrapoleerd naar escitalopram.

In vergelijkende toxicologische onderzoeken bij ratten veroorzaakten escitalopram en citalopram cardiale toxiciteit, inclusief congestief hartfalen, na een behandeling van een paar weken, bij gebruik van doseringen die algemene toxiciteit veroorzaakten. De cardiotoxiciteit leek te correleren met piekplasmaconcentraties in plaats van systemische blootstellingen (AUC). Piekplasmaconcentraties op geen-effect-niveau waren hoger dan (8-voudig) die die in kliniek gebruik werden bereikt, terwijl AUC voor escitalopram slecht 3 tot 4 keer hoger was dan de blootstelling die werd bereikt bij klinisch gebruik. Voor citalopram waren AUC-waarden voor de S-enantiomeer 6 tot 7 keer hoger dan de blootstelling die bij klinisch gebruik werd bereikt. De bevindingen houden waarschijnlijk verband met een overdreven invloed op biogene aminen, d.w.z. secundaire tot primaire farmacologische effecten, resulterend in hemodynamische effecten (reductie in coronaire flow) en ischemie. Het exacte cardiotoxiciteitsmechanisme bij ratten is niet duidelijk. Klinische ervaring met citalopram, en de klinische trialervaring met escitalopram, geeft niet aan dat deze bevindingen een klinisch verband hebben.

Een verhoogd gehalte aan fosfolipiden is in een aantal weefsels waargenomen, bijv. long, epididymiden en lever na behandeling gedurende langere perioden met escitalopram en citalopram bij ratten. Bevindingen in de epididymiden en lever werden waargenomen bij blootstellingen die overeenkwamen met die bij de mens. Het effect is reversibel na het stoppen van de behandeling. Accumulatie van fosfolipiden (fosfolipidosis) bij dieren is opgemerkt in verband met veel kationische amfilifische geneesmiddelen. Het is niet bekend of dit verschijnsel enige significante relevantie heeft voor de mens.

In het ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij de rat werden embryotoxische effecten (lager foetaal gewicht en reversibele vertraging van ossificatie) waargenomen bij blootstellingen in termen van AUC van meer dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt. Er werd geen verhoogde frequentie van misvormingen waargenomen. Een pre- en postnataal onderzoek vertoonde overleving tijdens de lactatieperiode bij blootstellingen in termen van AUC van meer dan de blootstelling die wordt bereikt tijdens klinisch gebruik.

Gegevens uit dierproeven hebben aangetoond dat citalopram een verlaging van fertiliteitsindex en zwangerschapsindex, vermindering in aantal bij implantatie en abnormaal sperma bij een veel hogere blootstelling dan bij humane blootstelling induceert. Er zijn geen gegevens met betrekking tot dierproeven beschikbaar voor escitalopram.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Croscarmellose natrium
Polacrilinekalium
Acesulfaamkalium
Neohesperidine-dihydrochalcon
Magnesiumstearaat
Pepermuntsmaakstof [bevat maltodextrine (maïs), gemodificeerd zetmeel E1450 (wasachtig maïs) en pepermintolie (mentha arvensis)]
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aftrekbaar papier/PET/aluminium//PVC/aluminium/oPA blisterverpakkingen.

Verpakkingen van: 12, 14, 20, 28, 50, 56, 60, 98, 100 & 200 orodispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Escitalopram AB 10 mg orodispergeerbare tabletten: BE442425

Escitalopram AB 20 mg orodispergeerbare tabletten: BE442434

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/09/2013

Datum van laatste hernieuwing: 11/12/2019

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

12/2022