

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Escitalopram Grindeks 5 mg filmomhulde tabletten
Escitalopram Grindeks 10 mg filmomhulde tabletten
Escitalopram Grindeks 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg: Elke filmomhulde tablet bevat escitalopram-oxalaat overeenkomend met 5 mg escitalopram.
10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat escitalopram-oxalaat overeenkomend met 10 mg escitalopram.
20 mg: Elke filmomhulde tablet bevat escitalopram-oxalaat overeenkomend met 20 mg escitalopram.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Escitalopram Grindeks 5 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6 mm.

Escitalopram Grindeks 10 mg: witte tot gebroken witte, ovale biconvexe filmomhulde tablet van ongeveer 8 mm x 6 mm, met aan één zijde de opdruk 1 en 0 aan beide kanten van de breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Escitalopram Grindeks 20 mg: witte tot gebroken witte, ovale biconvexe filmomhulde tablet van ongeveer 12 mm x 7 mm, met aan één zijde een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

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

Dosering

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

Ernstige depressieve episodes

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

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

Paniekstoornis met of zonder agorafobie

Een startdosis van 5 mg wordt aanbevolen voor de eerste week alvorens de dosis te verhogen tot 10 mg per dag. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt kan de dosis verder worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

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

Sociale angststoornis

De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 10 mg. Doorgaans zijn 2 tot 4 weken nodig om symptoomverlichting te bereiken. 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 aandoening met een chronisch beloop, en behandeling gedurende 12 weken wordt aanbevolen om terugval te voorkomen. Langdurige behandeling van responders is gedurende 6 maanden bestudeerd en kan op individuele basis worden overwogen ter voorkoming van terugval; voordelen van de behandeling moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd.

Sociale angststoornis is een duidelijk omschreven diagnostische term voor een specifieke aandoening die niet moet worden verward met overmatige verlegenheid. Farmacotherapie is alleen geïndiceerd indien de stoornis een significante belemmering vormt voor beroepsmatige en sociale activiteiten.

Hoe deze behandeling zich verhoudt tot cognitieve gedragstherapie is niet onderzocht. Farmacotherapie maakt deel uit van een algemeen behandelplan.

Gegeneraliseerde angststoornis

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

Langdurige behandeling van responders is gedurende ten minste 6 maanden bestudeerd bij patiënten die 20 mg/dag kregen. De voordelen van de behandeling en de dosering moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Obsessieve-compulsieve stoornis

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

Aangezien obsessieve-compulsieve stoornis een chronische aandoening is, moeten patiënten lang genoeg behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

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

Oudere patiënten (> 65 jaar)

De startdoserings is eenmaal daags 5 mg. Afhankelijk van de respons van de individuele 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 Grindeks mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een 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

Een startdosis van 5 mg per dag wordt aanbevolen voor de eerste twee behandelweken bij patiënten met een milde of matige leverfunctiestoornis. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag. Voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie worden geadviseerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Trage metaboliseerders van CYP2C19

Voor patiënten die trage CYP2C19-metaboliseerders zijn, wordt een startdosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee behandelweken aanbevolen. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag (zie rubriek 5.2).

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling

Abrupt staken dient te worden vermeden. Bij het staken 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.

Wijze van toediening

Escitalopram Grindeks filmomhulde tabletten worden toegediend als een enkele dagelijkse dosis en kunnen 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 monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd vanwege het risico op het serotoninesyndroom met agitatie, tremor, hyperthermie etc. (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 vanwege het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

Escitalopram is gecontra-indiceerd bij patiënten die bekend zijn met QT-intervalverlenging of het aangeboren lang-QT-syndroom.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrische patiënten

Escitalopram Grindeks dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van pediatriche patiënten. Suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen in klinische onderzoeken bij pediatriche 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 toch te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken bij pediatriche patiënten lange-termijn veiligheidsgegevens over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Paradoxe angst

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

Insulten

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

Manie

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

Diabetes

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

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

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

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

Acathisie/Psychomotore onrust

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onprettige of verontrustende rusteloosheid en behoefte tot bewegen, vaak gepaard gaande met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De grootste kans op deze verschijnselen is in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Hyponatriëmie

Bij het gebruik van SSRI's is in zeldzame gevallen hyponatriëmie gemeld, waarschijnlijk door inadequate afscheiding van antidiuretische hormonen (SIADH), die doorgaans vanzelf verdwijnt bij staken van de therapie. Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten zoals ouderen of patiënten met cirrose, of bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen die hyponatriëmie kunnen veroorzaken.

Bloedingen

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

ECT (elektroconvulsieve therapie)

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

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben, zoals triptanen (bijv. sumatriptan), opioïden (bijv. tramadol) en tryptofaan.

In zeldzame gevallen is serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's gebruikten in combinatie met serotonerge geneesmiddelen. Een combinatie van symptomen, zoals agitatie, tremor, myoclonus en hyperthermie kan wijzen op het ontstaan van deze aandoening. Indien dit gebeurt, dient de behandeling met de SSRI en het serotonerge geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt en een symptomatische behandeling te worden gestart.

Sint-janskruid

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

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling

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

Het risico op discontinueringssymptomen kan afhankelijk zijn van meerdere factoren waaronder de duur en dosering van de behandeling en het tempo van de dosisverlaging. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie en de sensatie van elektrische schokken), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid, en visuele stoornissen zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze komen meestal voor in de eerste dagen na het staken van de behandeling. Zeer zelden zijn deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist.

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

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)/ serotonine-noradrenalineheropnameremmers (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.

Coronaire hartziekte

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

Verlenging van QT-interval

Escitalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. Meldingen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, zijn gemeld in de postmarketingfase, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of bij patiënten met een reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartaandoeningen (zie rubriek 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

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

Een elektrolytenverstoring, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, verhoogt de kans op maligne aritmieën en moet gecorrigeerd worden voordat behandeling met escitalopram wordt gestart.

Indien patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld met escitalopram, moet het maken van een ECG overwogen worden voordat de behandeling wordt gestart.

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

Geslotenkamerhoekglaucoom

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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 MAO-remmers

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

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

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

Vanwege het risico van serotoninesyndroom is de combinatie van escitalopram met een MAO-A-remmer zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk

blijkt, moet deze worden gestart in de minimale aanbevolen dosering en moet het klinisch toezicht worden verscherpt.

Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)

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

Irreversibele, selectieve MAO-B-remmer (selegiline)

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

Verlenging van QT-interval

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

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen zoals opioïden (bijv. tramadol) en triptanen (bijv. sumatriptan), kan leiden tot serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen

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

Lithium, tryptofaan

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

Sint-janskruid

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

Bloedingen

Veranderingen in antistollingseffecten kunnen zich voordoen wanneer escitalopram gecombineerd wordt met orale anticoagulantia. Bij patiënten die orale anticoagulantia krijgen, moet nauwlettend worden toegezien op de coagulatie wanneer de behandeling met escitalopram wordt gestart of beëindigd (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) kan de neiging tot bloeden verhogen (zie rubriek 4.4).

Alcohol

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

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren

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

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetische eigenschappen van escitalopram

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

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

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

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

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetische eigenschappen van escitalopram

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor escitalopram zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Escitalopram Grindeks mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat en pas na zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Neonaten waarvan de moeder tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, Escitalopram Grindeks heeft gebruikt, moeten worden geobserveerd. Abrupt stoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw in de latere stadia van de zwangerschap SSRI's/SNRI's heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu,

toevallen, temperatuur-instabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, prikkelbaarheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid, en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ofwel serotonerge effecten ofwel onttrekkingsverschijnselen. In de meerderheid van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (<24 uur) na de bevalling.

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

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de bevalling (zie rubriek 4.4, 4.8).

Borstvoeding

De verwachting is dat escitalopram zal worden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling ontraden.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram de kwaliteit van het sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3). Uit meldingen bij mensen die bepaalde SSRI's gebruiken, is gebleken dat het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequenties komen uit klinische onderzoeken en zijn niet gecorrigeerd voor placebo gebruik. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer 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, verlaagd libido |

| Systeem/Orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---|-------------------|---|
| | | Vrouwen: anorgasmie |
| | Soms | Bruxisme, agitatie, nervositeit, paniekaanvallen, verwardheid |
| | Zelden | Agressie, depersonalisatie, hallucinatie |
| | Niet bekend | Manie, zelfmoordgedachten, suïcidaal gedrag ² |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Hoofdpijn |
| | Vaak | Insomnia, somnolentie, duizeligheid, paresthesie, tremor |
| | Soms | Smaakstoornis, slaapstoornis, syncope |
| | Zelden | Serotoninesyndroom |
| | Niet bekend | Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/acathisie ¹ |
| Oogaandoeningen | Soms | Mydriase, visuele stoornis |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Soms | Tinnitus |
| Hartaandoeningen | Soms | Tachycardie |
| | Zelden | Bradycardie |
| | Niet bekend | Via ECG aangetoond verlengt QT-interval, ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes |
| Bloedvataandoeningen | Niet bekend | Orthostatische hypotensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Sinusitis, geeuwen |
| | Soms | Epistaxis |
| Maagdarmstelselaandoening en | Zeer vaak | Misselijkheid |
| | Vaak | Diarree, constipatie, braken, droge mond |
| | Soms | Gastro-intestinale bloeding (inclusief rectale bloeding) |
| Lever- en galaandoeningen | Niet bekend | Hepatitis, abnormale leverfunctietest |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Toegenomen transpiratie |
| | Soms | Urticaria, alopecia, huiduitslag, pruritus |
| | Niet bekend | Ecchymose, angio-oedeem |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Vaak | Artralgie, myalgie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Niet bekend | Urineretentie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Vaak | Mannen: ejaculatiestoornis, impotentie |
| | Soms | Vrouwen: metrorragie, menorragie |
| | Niet bekend | Galactorroe Mannen: priapisme Postpartumbloeding ³ |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Vermoeidheid, pyrexie |
| | Soms | Oedeem |

¹Deze bijwerkingen zijn gemeld voor de therapeutische klasse van de SSRI's.

²Er zijn gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met escitalopram of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

³Deze bijwerking is gemeld voor de therapeutische klasse van de SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

Verlenging van QT-interval

Meldingen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, zijn gemeld in de postmarketingfase, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie of bij patiënten met een reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartaandoeningen (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 en 5.1).

Klasse-effecten

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

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling

Het staken van behandeling met SSRI's/SNRI's (in het bijzonder bij abrupte staking) leidt vaak tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie en de sensatie van elektrische schokken), slaapstoornissen (zoals slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid, en visuele stoornissen zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig en zelflimiterend, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langer aanhouden. Daarom wordt aangeraden de dosis langzaam af te bouwen wanneer behandeling met escitalopram niet langer noodzakelijk is (zie 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Klinische gegevens met betrekking tot het overdoseren van escitalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen in overdosering ingenomen. In de meeste gevallen zijn alleen milde of geen symptomen gemeld. Fatale meldingen van een overdosis escitalopram betreffen zelden een overdosis van alleen escitalopram; de meeste gevallen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen. Doses tussen 400 en 800 mg van alleen escitalopram zijn ingenomen zonder ernstige symptomen.

Symptomen

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

Behandeling

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selective serotonineheropnameremmers,
ATC-code: N06AB10

Werkingsmechanisme

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

Escitalopram heeft geen of weinig affiniteit voor een aantal receptoren, waaronder 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ en D₂-receptoren, α_1 -, α_2 -, β -adrenoceptoren, histamine H₁, muscarine cholinerge, benzodiazepine en opioïde receptoren.

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, placebogecontroleerd ECG-onderzoek met gezonde proefpersonen bedroeg de verandering van de QTc (Fridericia-correctie) ten opzichte van de aanvangswaarde 4,3 msec (90% BI: 2,2; 6,4) bij de dosis van 10 mg/dag en 10,7 msec (90% BI: 8,6; 12,8) bij de supratherapeutische dosis van 30 mg/dag (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

Klinische werkzaamheid

Ernstige depressieve episodes

Escitalopram is werkzaam gebleken bij de acute behandeling van ernstige depressieve episodes in drie van vier dubbelblinde, placebogecontroleerde kortdurende (8 weken) onderzoeken. In een langetermijnonderzoek met betrekking tot de preventie van recidieven werden 274 patiënten, die gereageerd hadden gedurende een beginfase van 8 weken 'open label'-behandeling met escitalopram 10 of 20 mg per dag, gerandomiseerd om de behandeling met escitalopram voort te zetten met dezelfde dosis of met placebo gedurende 36 weken. In dit onderzoek duurde het bij patiënten die escitalopram bleven gebruiken significant langer voordat er een terugval optrad gedurende de daaropvolgende 36 weken dan bij patiënten in de placebogroep.

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 met betrekking tot 421 met escitalopram behandelde patiënten en 419 met placebo behandelde patiënten, waren er respectievelijk 47,5% en 28,9% responders en 37,1% en 20,8% remitters. Een aanhoudend effect werd gezien vanaf week 1.

Aanhoudende 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, onderscheidde 20 mg/dag escitalopram zich van placebo op de Y-BOCS totaalscore na 12 weken. Na 24 weken was zowel 10 als 20 mg/dag escitalopram superieur ten opzichte van 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

De absorptie is bijna volledig en is onafhankelijk van voedselinname. (Gemiddelde tijd tot maximale concentratie (gemiddelde T_{max}) is 4 uur na meerdere doses). Net als bij racemische citalopram bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram naar verwachting circa 80%.

Distributie

Het schijnbare distributievolume (V_{d,β}/F) na orale toediening bedraagt ongeveer 12 tot 26 l/kg. De plasmaproteïnebinding bedraagt minder 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-oxidemetabooliet te vormen. Zowel moederstof als metabolieten worden gedeeltelijk uitgescheiden als glucuroniden. Na meerdere doses zijn de gemiddelde concentraties van de gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten doorgaans respectievelijk 28-31% en < 5% van de escitalopramconcentratie. Biotransformatie van escitalopram tot de gedemethyleerde metabooliet wordt primair gemedieerd door CYP2C19. Enige bijdrage van de enzymen CYP3A4 en CYP2D6 is mogelijk.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2β}) na meerdere doses bedraagt ongeveer 30 uur en de orale plasmaklaring (Cl_{oral}) is 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, waarbij het grootste gedeelte van de dosis in de vorm van metabolieten in de urine wordt uitgescheiden.

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)

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

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

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

Polymorfisme

Er is waargenomen dat trage metaboliseerders met betrekking tot CYP2C19 een twee keer zo hoge plasmaconcentratie van escitalopram hebben als extensieve metaboliseerders. Er werd geen significant verschil in blootstelling waargenomen in trage CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen volledige conventionele reeks preklinische onderzoeken naar escitalopram gedaan omdat de toxicokinetische en toxicologische onderzoeken bij ratten naar de werking van escitalopram en citalopram een vergelijkbaar profiel opleverden. Daarom kan alle informatie over citalopram 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 bij geen-effect-niveau lagen hoger (8 maal) dan de concentraties bij klinisch gebruik, terwijl AUC voor escitalopram slechts 3 tot 4 keer hoger was dan de blootstelling bij klinisch gebruik. Voor citalopram lagen de AUC-waarden voor het S-enantiomeer 6 tot 7 keer hoger dan de blootstelling die bij klinisch gebruik werd bereikt. Deze bevindingen zijn waarschijnlijk te wijten aan een overdreven invloed op de biogene aminen, d.w.z. secundair aan de primaire farmacologische effecten, met hemodynamische effecten (daling van de coronaire doorstroming) en ischemie tot gevolg. Het exacte cardiotoxiciteitsmechanisme bij ratten is niet duidelijk. Klinische ervaring met citalopram en ervaringen uit klinisch onderzoek met escitalopram duiden niet op een klinisch verband tussen deze bevindingen.

Bij ratten zijn na langdurige behandeling met escitalopram en citalopram verhoogde concentraties fosfolipiden gevonden in sommige weefsels, zoals longen, epididymen en de lever. Deze bevindingen in de epididymiden en lever werden waargenomen bij blootstellingen vergelijkbaar met die bij de mens. Het effect verdwijnt na staken van de behandeling. Accumulatie van fosfolipiden (fosfolipidosis) bij dieren is opgemerkt in verband met veel kationische amfifilische 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 AUC-blootstellingen die hoger lagen dan de blootstelling die werd bereikt bij klinisch gebruik. Er werd geen verhoogde frequentie van malformaties waargenomen. Een pre- en postnataal onderzoek toonde een verminderde overleving tijdens de lactatieperiode aan bij AUC-blootstellingen die hoger lagen dan de blootstelling die werd bereikt bij klinisch gebruik.

Gegevens uit onderzoek bij dieren hebben aangetoond dat citalopram de vruchtbaarheids- en zwangerschapsindex en het aantal innestelingen vermindert, alsook abnormaal sperma induceert na een blootstelling die veel hoger is dan het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld. Er zijn voor escitalopram geen gegevens uit onderzoek bij dieren beschikbaar met betrekking tot dit aspect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose-natrium (E468)

Hypromellose (E464)

Talk (553b)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling
Hypromellose (E464)
Macrogol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVdC//Alu blisterverpakkingen of OPA/Alu/PVC//Alu blisterverpakkingen met daarin 14, 28, 30, 56, 98 of 100 film-omhulde 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

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letland
Tel: +371 67083205
E-mail: grindeks@grindeks.lv

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

5 mg: OPA/Alu/PVC//Alu : BE661800
5 mg: PVC/PE/PVdC//Alu : BE661799
10 mg: OPA/Alu/PVC//Alu : BE661802
10 mg: PVC/PE/PVdC//Alu : BE661801
20 mg: OPA/Alu/PVC//Alu : BE661804
20 mg: PVC/PE/PVdC//Alu : BE661803

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/09/2023

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST: 07/2023

Datum van goedkeuring: 09/2023