

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg escitalopram (onder de vorm van oxalaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg escitalopram (onder de vorm van oxalaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg escitalopram (onder de vorm van oxalaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg escitalopram (onder de vorm van oxalaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Escitalopram AB 5 mg filmomhulde tablet:

Witte tot gebroken witte, ronde [diameter 5,6 mm], filmomhulde, biconvexe tabletten met aan de ene kant de inscriptie 'F' en aan de andere kant '53'.

Escitalopram AB 10 mg filmomhulde tablet:

Witte tot gebroken witte, ovaalvormige, filmomhulde, biconvexe tabletten met de inscriptie 'F' aan de ene kant en '54' aan de andere kant met een diepe breukstreep tussen '5' en '4'. De grootte is 8,1 mm X 5,6 mm. De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

Escitalopram AB 15 mg filmomhulde tablet:

Witte tot gebroken witte, ovaalvormige, filmomhulde, biconvexe tabletten met de inscriptie 'F' aan de ene kant en '55' aan de andere kant met een diepe breukstreep tussen '5' en '5'. De grootte is 9,8 mm X 6,3 mm. De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

Escitalopram AB 20 mg filmomhulde tablet:

Witte tot gebroken witte, ovaalvormige, filmomhulde, biconvexe tabletten met de inscriptie 'F' aan de ene kant en '56' aan de andere kant met een diepe breukstreep tussen '5' en '6'. De grootte is 11,6 mm X 7,1 mm. De tabletten kunnen 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 van meer dan 20 mg is niet vastgesteld.

Ernstige depressieve episodes

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

Gewoonlijk 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 metaboliseerders van CYP2C19

Voor patiënten van wie bekend is dat zij slechte metaboliseerders 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).

Waargenomen discontinueringssymptomen bij het stopzetten 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.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (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 de behandeling van pediatrische patiënten. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij pediatrische patiënten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij pediatrische patiënten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

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).

Convulsies

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

Manie

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

Diabetes

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

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

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

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor escitalopram wordt voorgeschreven kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico van zelfmoordgerelateerde voorvallen. Bovendien kan een comorbiditeit bestaan tussen deze aandoeningen en een majeure depressieve stoornis. Daarom moeten dezelfde voorzorgsmaatregelen die gelden voor patiënten met majeure depressieve stoornis ook in acht worden genomen voor patiënten met andere psychische stoornissen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde voorvallen, of deze die een significante graad van zelfmoordideeën vertonen voor het starten van de behandeling, zijn gekend als een groter risico op zelfmoordgedachten of -pogingen te hebben en moeten daarom nauwlettend opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebo gecontroleerde klinische studies met

antidepressieve geneesmiddelen bij volwassenen met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag bij inname van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Patiënten en in het bijzonder deze met een hoog risico moeten tijdens de behandeling van nabij worden opgevolgd en dit vooral in de beginfase van de behandeling alsook na verandering van dosis. Patiënten (en hun mantelzorgers) moeten attent gemaakt worden op de noodzaak om elke klinische verergering, zelfmoordgedrag of –gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag te observeren en onmiddellijk medische hulp in te roepen mochten deze symptomen optreden.

Acatisie/psychomotorische rusteloosheid

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

Hyponatriëmie

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

Hemorragie

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

ECT (elektroconvulsietherapie)

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

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram gelijktijdig met geneesmiddelen met serotonerge effecten zoals triptanen (inclusief sumatriptan), opioïden (inclusief 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 en hyperthermie 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.

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).

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

Het risico op discontinueringssymptomen kan afhankelijk zijn van verscheidene factoren, waaronder de duur en de dosis van de behandeling alsook het tempo van de dosisverlaging. De vaakst gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesiën en elektrische shock gewaarwordingen), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en visuele stoornissen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, doch in sommige patiënten kunnen ze ernstig in intensiteit zijn.

Gewoonlijk treden ze op tijdens de eerste dagen na het stopzetten van de behandeling, maar zeer zelden werden symptomen van die aard gerapporteerd bij patiënten die onopzettelijk een dosis hadden overgeslagen.

In het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze gewoonlijk binnen de 2 weken, doch bij sommige patiënten kunnen ze aanhouden (2-3 maanden of meer). Om die reden is het aan te raden, wanneer men de behandeling wil stoppen, escitalopram geleidelijk af te bouwen over een periode van enkele weken of maanden, volgens de nood van de patiënt, (zie “Waargenomen discontinueringssymptomen bij het stopzetten van de behandeling”, rubriek 4.2).

Seksuele disfunctie

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

Coronair hartlijden

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

QT-intervalverlenging

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

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

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

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

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

Nauwe-hoek glaucoom

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

Hulpstoffen:

Escitalopram AB bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gecontra-indiceerde combinaties

Irreversibele niet-selectieve MAOI's

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

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

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

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

Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)

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

Irreversibele, selectieve MAO-B-remmer (selegiline)

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

QT-intervalverlenging

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

Combinaties waarvoor voorzorgsmaatregelen nodig zijn voor gebruik

Serotonerge geneesmiddelen

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

Geneesmiddelen die de 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 (fenothiazinen, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion en tramadol).

Lithium, tryptofaan

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

Sint-janskruid

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

Hemorragie

De effecten op de bloedstolling kunnen gewijzigd worden bij combinatie van escitalopram met orale anticoagulantia. Bij patiënten in behandeling met orale anticoagulantia dient de bloedstolling zorgvuldig te worden opgevolgd bij aanvang of beëindigen van de behandeling met escitalopram (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van niet steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) kunnen bloedingsneigingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Alcohol

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

Geneesmiddelen die hypokaliëmie/hypomagnesiëmie induceren

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

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van escitalopram

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

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

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

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

Effect van escitalopram op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Escitalopram is een remmer van het enzyme CYP2D6. Voorzichtigheid is aan te raden bij het gelijktijdig toedienen van escitalopram met geneesmiddelen, die hoofdzakelijk door dit enzyme

worden gemetaboliseerd en die een nauwe therapeutische index hebben bv. flecaïnide, propafenon en metoprolol (wanneer gebruikt bij hartfalen), of sommige geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel inwerken en die hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, bv. antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. In dit geval kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

Het gelijktijdig gebruik met desipramine of metoprolol resulteerde in beide gevallen in een verdubbeling van de plasmaspiegels van deze twee CYP2D6 substraten.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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: 'respiratory distress', cyanose, apnoe, stuiptrekkingen, onstabiele temperatuur, voedingsmoeilijkheden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, irritabiliteit, lethargie, aanhoudend huilen, somnolentie en moeilijk slapen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van serotonerge effecten ofwel van discontinueringssymptomen. In het merendeel van de gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uren) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens hebben 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

Verwacht wordt dat escitalopram in de moedermelk wordt geëxcreteerd.

Bijgevolg is het niet aan te raden borstvoeding te geven tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid

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

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

Hoewel werd aangetoond dat escitalopram geen invloed heeft op de intellectuele functie of de psychomotorische prestaties, kan elk psycho-actief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de

vaardigheden verstoren. Bijgevolg moeten patiënten gewaarschuwd worden voor het mogelijke risico voor een invloed op hun vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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, hyperprolactinemie
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, zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag 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	Verhoogd zweten
	Soms	Urticaria, alopecia, huiduitslag, pruritis
	Niet bekend	Ecchymose, 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 en 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Toxiciteit

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

Symptomen

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

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Maak een luchttoegang en houd deze open, zorg voor voldoende zuurstoftoevoer en ondersteun de ademhaling. Maagspoeling en toedienen van actieve kool moeten overwogen worden. Maagspoeling moet zo snel mogelijk worden uitgevoerd na orale inname.

Monitoring van het hart en de vitale tekenen is aanbevolen, samen met algemene symptomatische ondersteunende maatregelen.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers

ATC-code: N06AB10

Werkingsmechanisme

Escitalopram is een selectieve remmer van 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 supratherapeutische 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-weken) 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 demethyle- 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 ($t_{1/2 \beta}$) 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 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 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

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose verkiezeld
Gebutyleerd hydroxytolueen
Gebutyleerde hydroxyanisol
Natriumcroscarmellose
Microkristallijne cellulose (PH-102)
Silica, colloïdaal watervrij
Talk
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Hypromellose (5cps)
Macrogol 400
Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Escitalopram AB filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC/Aclar-aluminiumfolie blisterverpakking en HDPE containers met witte ondoorzichtige polypropyleensluiting.

Verpakkingsgrootten

Blisterverpakkingen: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

HDPE container: 100 en 500 filmomhulde 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 5 mg (blister): BE664443
Escitalopram AB 10 mg (blister): BE664445
Escitalopram AB 15 mg (blister): BE664447
Escitalopram AB 20 mg (blister): BE664449

Escitalopram AB 5 mg (HDPE container): BE664444
Escitalopram AB 10 mg (HDPE container): BE664446
Escitalopram AB 15 mg (HDPE container): BE664448
Escitalopram AB 20 mg (HDPE container): BE664450

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/05/2025
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst : 02/2025
Datum van goedkeuring van de tekst : 05/2025