


<p>Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten</p> <p>RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568</p>	 <p>AUROBINDO</p>
<p>Module 1 Administrative information and prescribing information</p>	
<p>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</p>	<p>Rev.nr.2112 Pag. 1 van 17</p>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Escitalopram Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten
Escitalopram Aurobindo 15 mg, filmomhulde tabletten
Escitalopram Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg escitalopram (als oxalaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg escitalopram (als oxalaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg escitalopram (als oxalaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Escitalopram Aurobindo 10 mg:

Wit tot gebroken wit gekleurde, ovaal vormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de ingeslagen '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 tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Escitalopram Aurobindo 15 mg:

Wit tot gebroken wit gekleurde, ovaal vormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de ingeslagen '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 tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Escitalopram Aurobindo 20 mg:


Wit tot gebroken wit gekleurde, ovaal vormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de ingeslagen '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 tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van depressieve episodes.
Behandeling van paniekstoornis met of zonder pleinvrees.
Behandeling van sociale angststoornis (sociale fobie).
Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.
Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 2 van 17

Dosering

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

Depressieve episodes

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

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

Paniekstoornis met of zonder agorafobie

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

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

Sociale angststoornis

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

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

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


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

Gegeneraliseerde angststoornis

De startdosering is eenmaal daags 10 mg. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de respons van de patiënt, worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Lange termijn behandeling van responders is gedurende ten minste 6 maanden onderzocht 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 startdosering is eenmaal daags 10 mg. De dosis kan vervolgens, afhankelijk van de respons van de patiënt, worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Aangezien obsessieve-compulsieve stoornis een chronische aandoening is, dienen patiënten voldoende lang te worden behandeld om te waarborgen dat ze symptoomvrij zijn.

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 3 van 17

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

Oudere patiënten (> 65 jaar)

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

De werkzaamheid van Escitalopram Aurobindo bij sociale angststoornis is niet onderzocht bij oudere patiënten.

Pediatrische populatie Escitalopram Aurobindo dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Trage CYP2C19-metaboliseerders

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

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van behandeling

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


Wijze van toediening

Escitalopram Aurobindo wordt toegediend als een enkele dagelijkse dosis en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen zie rubriek 6.

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

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 4 van 17

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

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

Escitalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze 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 categorie van SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers).

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

Paradoxe angst

Sommige patiënten met paniekstoornis kunnen versterkte angstgevoelens ervaren bij het begin van de behandeling met antidepressiva. Deze paradoxale reactie verdwijnt doorgaans binnentwee 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 onstabiele epilepsie, en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zeer goed gevolgd worden.

Manie


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

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een SSRI-behandeling de glycemische instelling beïnvloeden (hypoglycemie of hyperglycemie), waardoor de insuline dosering en/of dosering van orale antidiabetica wellicht moet worden aangepast.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwondingen 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 zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 5 van 17

is een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadiavan het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor Escitalopram Aurobindo wordt voorgeschrevenkunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide-gerelateerdegebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met episodes vande depressie. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling vanpatiënten met depressieve episodes moeten daarom in acht worden genomen bij debehandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide-gerelateerde gebeurtenissen, ofpatiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidaleideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidalegedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goedgevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naarantidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomenrisico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bijpatiënten jonger dan 25 jaar oud.Patiënten, in hetbijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdensbehandeling met dezegeneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en nadosisaanpassingen.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte wordengebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag ofsuïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijkmedisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Akathisie/Psychomotore onrust

Het gebruik van SSRI's/SNRI's is geassocieerd met de ontwikkeling van akathisie,gekaracteriseerd door een subjectief onprettige of verontrustende rusteloosheid en behoefte totbewegen, vaak gepaard gaande met het onvermogen om stil te zitten of te staan. De grootstekans op deze verschijnselen is tijdens de eerste weken van behandeling. Het verhogen van dedosis in patiënten met deze symptomen kan schadelijk zijn.

Hyponatriëmie


Bij het gebruik van SSRI's is in zeldzame gevallen hyponatriëmie gemeld, waarschijnlijk doorpathologische afscheiding van antidiuretische hormonen (SIADH), die doorgaans vanzelfverdwijnt bij staken van de therapie. Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten zoalsouderen, patiënten met cirrose of indien tegelijkertijd gebruikt in combinatie met medicijnen diehyponatriëmie kunnen veroorzaken.

Bloedingen

Er zijn gevallen gemeld van abnormale cutane bloedingen, zoals ecchymoses en purpura, bij hetgebruik van SSRI's. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral incombinatie met orale antistollingsmiddelen, met medicijnen waarvan bekend is dat ze de functievan de bloedplaatjes beïnvloeden (bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazinen, demeeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en niet-steroidale anti-inflammatoiregeneesmiddelen (NSAID's), ticlopidine en dipyridamol) en bij patiënten die aanleg hebben voorbloedingen.

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 6 van 17

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

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die serotonerge effecten hebben, zoals sumatriptan of andere triptanen, 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, veranderingen in de mentale toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en / of gastro-intestinale symptomen kunnen wijzen op het ontstaan van deze aandoening. Indien dit gebeurt, dient de behandeling met de SSRI en het serotonerge geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt en een symptomatische behandeling te worden geïnitieerd.

Sint-janskruid

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

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van 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 studies wordt bij ongeveer 25% van de patiënten behandeld met escitalopram en 15% van de patiënten behandeld met placebo onttrekkingsverschijnselen gezien.

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

Ze komen meestal voor in de eerste dagen na het staken van 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, echter in sommige individuen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden de escitalopramdosis 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).

Coronair hartziekte

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

Verlenging van het QT-interval

Escitalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken. In de postmarketing-periode is melding gemaakt van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes, voornamelijk bij vrouwelijke patiënten, patiënten met hypokaliëmie en patiënten met een reeds bestaande verlenging van het QT-interval of andere hartziekten (zie rubriek 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1).

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 7 van 17

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

Verstoringen van de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie, verhogen het risico op maligne aritmieën en moeten worden gecorrigeerd voordat de behandeling met escitalopram wordt gestart.

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, verdient een ECG-overweging voordat de behandeling wordt gestart.

Als tijdens de behandeling met escitalopram tekenen van aritmie optreden, moet de behandeling gestaakt worden en een ECG worden gemaakt.

Gesloten kamerhoek glaucoom

Selectieve Serotonine Heropname-remmers kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, leidend tot mydriasis. Deze mydriasis kan in potentie de kamerhoek vernauwen, resulterend in een verhoogde intraoculaire druk en gesloten kamerhoek glaucoom, met name in gepredisponeerde patiënten. Escitalopram moet daarom met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een gesloten kamerhoek glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Seksuele disfunctie

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

Escitalopram Aurobindo 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 MAO-remmers

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

Escitalopram is gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers. Escitalopram mag worden gestart 14 dagen na het staken van de behandeling meteen irreversibele MAO-remmer. 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-remmer zoals moclobemide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4). Indien de combinatie noodzakelijk

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 8 van 17

blijkt, moet deze worden gestart bij de minimale aanbevolen dosering en moet hetklinisch toezicht worden verscherpt.

Reversibele, niet-selectieve MAO-A-remmer (linezolide)

Het antibioticum linezolide is een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer en dient niet aanpatiënten die behandeld worden met escitalopram gegeven te worden. Indien het gelijktijdiggebruik noodzakelijk is, dient het in minimale doseringen te worden toegediend en dient de patiënt klinisch te worden gevolgd.

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 het QT-interval

Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies verricht naar interacties tussen escitalopram en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect kan bij gecombineerd gebruik niet worden uitgesloten. Daarom is er een contra-indicatie voorgelijktijdig gebruik van escitalopram en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiaritmica, antipsychotica (zoals fentiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (zoals sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine iv, pentamidine, behandelingen bij malaria, met name halofantrine) en bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine).

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Serotonerge geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van serotonerge geneesmiddelen (bijv. opioïden (zoals buprenorphine en tramadol), sumatriptan en anderetriptanen) kan leiden tot serotoninesyndroom.

Geneesmiddelen die de prikkel drempel verlagen

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

Lithium, tryptofaan


Er zijn gevallen bekend van versterkte effecten wanneer SSRI's samen met lithium of tryptofaan werden toegediend. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gelijktijdig gebruik van SSRI's met deze geneesmiddelen.

Sint-Janskruid

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

Bloedingen

Antistollingseffecten kunnen worden beïnvloed wanneer escitalopram gecombineerd wordt met orale antistollingsmiddelen. Bij patiënten die orale anticoagulantia krijgen, moet nauwlettend worden toegezien op de coagulatie wanneer de escitalopram-behandeling wordt gestart of beëindigd (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik met niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAIDs) kan een toename veroorzaken in de neiging tot bloeden (zie rubriek 4.4).

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 9 van 17

Alcohol

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

Geneesmiddelen die hypokaliëmie / hypomagnesiëmie induceren

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

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetische eigenschappen van escitalopram

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

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

Gelijktijdige toediening van escitalopram met tweemaal daags 400 mg cimetidine (een matig sterke algemene enzymremmer) leidde tot een matige (ongeveer 70%) stijging van de escitalopram plasmaspiegels. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van escitalopram in combinatie met cimetidine.

Het aanpassen van de dosering kan noodzakelijk zijn

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

Effect van escitalopram op de farmacokinetische eigenschappen van andere geneesmiddelen


Escitalopram is een remmer van het enzym CYP2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer escitalopram wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die vooral 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 in werkende medicijnen die vooral gemetaboliseerd worden door CYP2D6, waaronder antidepressiva zoals desipramine, clomipramine en nortriptyline of antipsychotica zoals risperidon, thioridazine en haloperidol. Het aanpassen van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Gelijktijdige toediening van desipramine of metoprolol leidde in beide gevallen tot een verdubbeling van de plasmaspiegels van deze twee CYP2D6-substraten. *In-vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat escitalopram tevens een lichte remming van CYP2C19 kan veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat citalopram van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3). Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 10 van 17

Zwangerschap

Voor escitalopram zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens zwangerschap. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Escitalopram dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en alleen na zorgvuldige afweging van het risico/voordeel.

Neonaten wiens moeder tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester, Escitalopram Aurobindo hebben gebruikt moeten worden geobserveerd. Abruptstoppen met de behandeling moet worden voorkomen tijdens de zwangerschap.

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

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

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

Borstvoeding

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

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

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


4.8 Bijwerkingen

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm


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

De frequenties komen uit klinische studies en zijn niet gecorrigeerd voor placebogebruik. Defrequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$)

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 11 van 17

tot <1/100), zelden ($\geq 1/10.000$ tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), of niet bekend(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gestimuleerde eetlust, gewicht verhoogd
	Soms	Gewicht verlaagd
	Niet bekend	Hyponatriëmie, anorexia ²
Psychische stoornissen	Vaak	Angst, rusteloosheid, abnormale dromen verminderd libido Vrouwen: anorgasmie
	Soms	Bruxisme, agitatie, zenuwachtigheid, paniekaanval, verwarde toestand
	Zelden	Agressie, depersonalisatie, hallucinatie
	Niet bekend	Manie, zelfmoordgedachte, suïcidaal gedrag ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Insomnia, somnolentie, duizeligheid, paresthesie, tremor
	Soms	Smaakstoornis, slaapstoornis, syncope
	Zelden	Serotoninesyndroom
	Niet bekend	Dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/acathisie ²
Oogaandoeningen	Soms	Mydriasis, visuele stoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Zelden	Bradycardie
	Niet bekend	Elektrocardiogram QT verlengd, ventriculaire aritmie, waaronder Torsade de Pointes
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Sinusitis, geeuwen
	Soms	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	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 zweten
	Soms	Urticaria, alopecia, uitslag, pruritus
	Niet bekend	Ecchymose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Vaak	Artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Urineretentie
Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Man: ejaculatiestoornis, impotentie
	Soms	Vrouw: metrorragie, menorrhagie
	Niet bekend	Galactorroe Man: priapisme

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 12 van 17

		Postpartumbloeding ³
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, pyrexie
	Soms	Oedeem

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

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

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

QT-intervalverlenging

Gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie inclusief torsade de pointes zijn gerapporteerd tijdens de post-marketing periode, voornamelijk bij patiënten van het vrouwelijke geslacht, met hypokaliëmie, of met reeds bestaande QT-intervalverlenging of andere hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4), 4.5, 4.9 en 5.1).

Klasse-effecten

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

Onttrekkingsverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (website: www.lareb.nl).


4.9 Overdosering

Toxiciteit

Klinische gegevens betreffende het overdoseren van escitalopram zijn beperkt en bij veel van de meldingen zijn ook andere geneesmiddelen in overdosering ingenomen. In het merendeel van de meldingen zijn alleen milde of geen symptomen gerapporteerd. Fatale meldingen van een escitalopram overdosis betreffen zelden een overdosis van alleen escitalopram; de meerderheid van de meldingen gaan gepaard met een overdosis van andere geneesmiddelen. Hoeveelheid van 400 tot 800 mg van alleen escitalopram zijn ingenomen zonder ernstige symptomen.

Symptomen

Symptomen gerapporteerd bij een overdosis van escitalopram zijn voornamelijk gerelateerd aan het centraal zenuwstelsel (variërend van duizeligheid, tremor en agitatie, tot zeldzame meldingen van

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 13 van 17

serotoninesyndroom, convulsies en coma), het gastrointestinaal systeem (misselijkheid/overgeven), het cardiovasculair systeem (hypotensie, tachycardie, QT-intervalverlenging en aritmieën), en de vocht- en elektrolytenbalans (hypokaliëmie en hyponatriëmie).

Behandeling

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

Controle van het ECG wordt geadviseerd in geval van overdosering bij patiënten met congestief hartfalen/bradyaritmieën, patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, en patiënten met een veranderd metabolisme, bijvoorbeeld door een leverfunctiestoornis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers
ATC-code: N 06 AB 10

Werkingsmechanisme

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

Escitalopram heeft geen of weinig affiniteit voor een aantal receptoren, waaronder 5-HT_{1a}, 5-HT₂, DA D1 en D2receptoren, α_1 - , α_2 - , β -adrenoceptoren, histamine H₁, muscarine cholinerge, benzodiazepine en opioïde receptoren.

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


Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde ECG-studie met gezonde proefpersonen was er een QTc-verandering (Fridericia-correctie) ten opzichte van de baseline van 4,3 msec (90% CI: 2,2; 6,4) bij een dosering van 10 mg/dag en 10,7 msec (90% CI: 8,6; 12,8) bij een boventherapeutische dosering van 30 mg/dag (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9).

Klinische werkzaamheid

Depressieve episodes

Escitalopram is werkzaam gebleken bij de acute behandeling van depressieve episodes in drie van vier dubbelblinde, placebo-gecontroleerde korte-termijnstudies (8 weken). In een langetermijnstudie, waar gekeken werd naar het voorkomen van een terugval (relapse), werden 274 patiënten, die respons hadden getoond tijdens een eerdere 8 weken durende open-labelbehandeling met escitalopram 10 of 20 mg/dag, gerandomiseerd voor voortzetting van de behandeling met dezelfde dosis escitalopram of

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 14 van 17

placebo gedurende maximaal 36 weken. Bijpatiënten die escitalopram bleven gebruiken, bleek in dit onderzoek een significant langere “time-to-relapse” gedurende de volgende 36 weken dan bij patiënten in de placebo-groep.

Sociale angststoornis

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

Gegeneraliseerde angststoornis

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

In een gepoolde analyse van drie studies waarvan de opzet vergelijkbaar was, waaraan in totaal 421 patiënten met escitalopram behandeld werden en 419 patiënten met placebo, waren respectievelijk 47,5% en 28,9% responders en 37,1% en 20,8% remitters. Een aanhoudend effect werd gezien vanaf week 1.

In een 24- tot 76 weken durende gerandomiseerde continuïteitsstudie bij 373 patiënten die in een initiële 12-weken durende open-label studie als responders waren gekarakteriseerd, werd de aanhoudende werkzaamheid van escitalopram 20 mg/dag aangetoond.

Obsessieve-compulsieve stoornis

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

Het voorkomen van een terugval is aangetoond voor escitalopram 10 mg/dag en 20 mg/dag in patiënten die respons hadden getoond op escitalopram tijdens een 16 weken durende open-labelperiode, en die een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode in gingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie


Absorptie is vrijwel volledig en onafhankelijk van voedselinname. (De gemiddelde tijd tot maximale concentratie (gemiddelde T_{max}) bedraagt 4 uur na meervoudige dosering). Naar verwachting bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van escitalopram evenals bij citalopram circa 80%.

Distributie

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

Biotransformatie

Escitalopram wordt in de lever omgezet in de gedemethyleerde en gedidemethyleerde metabolieten. Beide zijn farmacologisch actief. Daarnaast wordt de stikstof geoxideerd tot de N-oxidemetaboliet. Zowel de moederstof als de metabolieten worden deels uitgescheiden als glucuroniden. Na meervoudige dosering bedragen de gemiddelde concentraties van de demethyl- en didemethylmetabolieten doorgaans respectievelijk 28-31% en <5% van de escitalopramconcentratie. De biotransformatie van escitalopram in de gedemethyleerde metaboliet

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 15 van 17

vindt met name plaats door CYP2C19. De enzymen CYP3A4 en CYP2D6 dragen hieraan mogelijk ook bij.

Eliminatie

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

Lineariteit

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

Oudere patiënten (> 65 jaar)

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

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

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


Polymorfisme

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij vergelijkende toxicologische studies met ratten bleken escitalopram en citalopram na een behandeling van enkele weken cardiotoxiciteit te veroorzaken, waaronder congestief hartfalen, wanneer doseringen werden gebruikt die algemene toxiciteit veroorzaakten. De cardiotoxiciteit leek sterker te correleren met de piek-plasmaconcentraties dan met systemische blootstellingen (AUC). Piek-plasmaconcentraties bij geen-effect-niveau lagen hoger (8 maal) dan de concentraties bij klinisch gebruik, terwijl AUC voor escitalopram slechts drie- tot viermaal hoger was dan de blootstelling bij klinisch gebruik. Voor citalopram lagen de AUC-waarden voor het S- enantiomeer zes- tot zevenmaal

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 16 van 17

hoger dan de blootstelling die bij klinisch gebruik wordt bereikt. De bevindingen zijn waarschijnlijk gerelateerd aan een versterkte invloed op biogene aminen, dat wil zeggen ondergeschikt aan de primaire farmacologische effecten, hetgeen leidt tot hemodynamische effecten (afname van de stroming in de kransslagader) en ischemie. Echter, het exacte mechanisme van cardiotoxiciteit bij ratten is niet duidelijk. Klinische ervaring met citalopram en ervaringen uit klinisch onderzoek met escitalopram geven geen aanwijzing dat er een klinisch verband bestaat tussen deze bevindingen.

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

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

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat citalopram een verlaagde fertiliteits- en zwangerschapsindex, een verminderd aantal innestelingen en afwijkingen in het sperma veroorzaakt bij een blootstelling die vele malen hoger ligt dan bij de mens. Er zijn voor escitalopram geen gegevens uit dieronderzoek beschikbaar met betrekking tot dit aspect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gesilicifideerde microkristallijne cellulose
Butylhydroxy toluen (E321)
Butylhydroxyanisole (E320)
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij silica
Microkristallijne cellulose
Talk
Magnesiumstearaat


Omhulling:

Hypromellose
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Escitalopram Aurobindo 10, 15, 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 111566, RVG 111567, RVG 111568	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2112 Pag. 17 van 17

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/Aclar-Aluminium blisterverpakkingen en witte ondoorzichtige HDPE fles met polypropyleen dop.

Verpakkingsgrootten:

PVC/Aclar-Aluminium blisterverpakkingen: 14, 20, 28, 50, 56, 100 en 500 tabletten.

HDPE fles: 28, 30, 100, 250 en 500 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 Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

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

Escitalopram Aurobindo 10 mg: RVG 111566

Escitalopram Aurobindo 15 mg: RVG 111567

Escitalopram Aurobindo 20 mg: RVG 111568

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 4 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5; 26 juli 2021