

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escitalopram Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Escitalopram Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Escitalopram Krka 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Escitalopram Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg essitalopraamia vastaten 6,390 mg essitalopraamioksulaattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg essitalopraamia vastaten 12,780 mg essitalopraamioksulaattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg essitalopraamia vastaten 19,170 mg essitalopraamioksulaattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg essitalopraamia vastaten 25,560 mg essitalopraamioksulaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 51,3 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 102,6 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

15 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 154 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

20 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 205,3 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

5 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5,5 mm. Tabletin toisella puolella on mustalla merkintä ”5”.

10 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin (9 x 6 mm) molemmilla puolilla on mustalla merkintä ”10”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

15 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8,5 mm. Tabletin toisella puolella on mustalla merkintä ”15”.

20 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin (12 x 7,5 mm) molemmilla puolilla on mustalla merkintä ”20”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.

Paniikkihäiriön ja siihen mahdollisesti liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito.

Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito.
Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.
Pakko-oireisen häiriön hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 20 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

Vakavat masennustilat

Tavanomainen annostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Depressio lievittyy yleensä 2–4 viikon kuluessa. Oireiden helpotuttua hoitoa tulee jatkaa vielä vähintään kuusi kuukautta hoitotuloksen varmistamiseksi.

Paniikkihäiriön ja siihen mahdollisesti liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito

Ensimmäisellä viikolla aloitusannokseksi suositellaan 5 mg:aa vuorokaudessa, ja sen jälkeen siirrytään 10 mg:n vuorokausiannokseen. Annosta voi suurentaa edelleen korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa hoitovasteen mukaan.

Hoidon täysi teho saavutetaan noin kolmen kuukauden kuluttua. Hoito kestää useita kuukausia.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Tavanomainen annostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Tavallisesti 2–4 viikon hoito on tarpeen oireiden lievittämiseksi. Annosta voi myöhemmin pienentää 5 mg:aan tai suurentaa enintään 20 mg:aan vuorokaudessa hoitovasteen mukaan.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on krooninen sairaus, siksi 12 viikon hoitoa suositellaan hoitotuloksen varmistamiseksi. Vasteen saaneiden potilaiden pitkäaikaishoitoa on tutkittu 6 kuukautta ja hoitoa voidaan harkita yksilöllisesti uudelleen sairastumisen estämiseksi. Potilaan hoidosta saama hyöty on arvioitava uudelleen säännöllisin välein.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on selkeästi määritelty diagnostinen termi sairaudelle, jota ei tule sekoittaa liialliseen ujouteen. Lääkehoito on tarpeen vain, jos sairaus haittaa olennaisesti ammatillista ja sosiaalista toimintaa.

Lääkehoidon arvoa verrattuna käyttäytymisterapiaan ei ole selvitetty. Lääkehoito on osa potilaan hoitokokonaisuutta.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Hoitovasteen saaneiden potilaiden osalta on kokemusta vähintään 6 kuukauden pitkäaikaishoidosta annoksella 20 mg/vrk. Hoidon hyödyt ja annostus on arvioitava uudelleen säännöllisin välein (ks. kohta 5.1).

Pakko-oireinen häiriö

Aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Koska pakko-oireinen häiriö on krooninen sairaus, potilaita tulisi hoitaa riittävän kauan oireettomuuden varmistamiseksi. Hoidon hyödyt ja annostelu on arvioitava uudelleen säännöllisin välein (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan 10 mg:aan

vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Essitalopraamin tehoa sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Escitalopram Krka -tabletteja ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville suositellaan ensimmäiset kaksi viikkoa käytettäväksi 5 mg:n vuorokausiannoksia. Annosta voi suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan 10 mg:aan vuorokaudessa. Hoidettaessa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia on noudatettava varovaisuutta ja annos on määritettävä tavallistakin huolellisemmin (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on hidas CYP2C19-metabolia

Potilailla, joilla tiedetään olevan hidas CYP2C19-metabolia, suositellaan käytettäväksi 5 mg:n vuorokausiannoksia kahden ensimmäisen viikon ajan.

Annosta voi suurentaa vasteen mukaan 10 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Lääkityksen äkillistä lopettamista tulisi välttää. Hoidon lopettamiseen liittyvien oireiden välttämiseksi essitalopraamin käyttö tulisi lopettaa pienentämällä annosta vähitellen vähintään viikon tai kahden ajan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen vähentämisen tai lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen ilmenee vaikeita oireita, voidaan harkita lääkityksen aloittamista uudelleen käyttäen samansuuruisia annosta kuin aiemmin. Tämän jälkeen annoksen pienentämistä voidaan jatkaa, mutta aiempaa hitaammin.

Antotapa

Escitalopram Krka -tabletit annostellaan kerran vuorokaudessa ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö epäselektiivisten, *irreversiibelien* monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) kanssa on vasta-aiheista serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi. Tämä ilmenee levottomuutena, vapinana, lämmön nousuna jne. (ks. kohta 4.5).

Essitalopraamin ja *reversiibelien* MAO-A:n estäjien (kuten moklobemidin) tai *reversiibelin*, *epäselektiivisen* MAO-estäjän linetsolidin yhdistelmähoito on vasta-aiheista serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi (ks. kohta 4.5).

Essitalopraami on vasta-aiheinen potilaille, joilla on pidentynyt QT-aika tai synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä.

Essitalopraami on vasta-aiheinen yhteiskäytössä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet pätevät kaikkiin SSRI-lääkkeisiin (selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin).

Pediatriiset potilaat

Essitalopraamia ei tulisi käyttää pediatristen potilaiden hoitoon. Itsetuhoisuutta (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) on havaittu kliinisisä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla pediatriisilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perustella kuitenkin tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti itsetuhoisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot pediatristen potilaiden kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Paniikkihäiriöpotilaiden ahdistuneisuus saattaa lisääntyä masennuslääkehoidon alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio lievittyy yleensä kahden viikon sisällä hoitoa jatkettaessa. Ahdistuneisuuden välttämiseksi kannattaa käyttää alkuun pientä annosta (ks. kohta 4.2).

Kouristuskohtaukset

Essitalopraamin käyttö on syytä lopettaa, jos potilas saa ensimmäisen kerran kouristuskohtauksia tai jos kohtaukset lisääntyvät (potilaalla, jolla on aiemmin diagnosoitu epilepsia). SSRI-lääkkeiden käyttöä on vältettävä, jos potilas sairastaa epästabiliä epilepsiaa, ja vaikka epilepsia olisi hallinnassa, potilaan tilaa on syytä seurata tarkoin.

Mania

SSRI-lääkkeitä on käytettävä varoen, jos potilaalla on ollut mania tai hypomania. SSRI-lääkkeiden käyttö on lopetettava, jos potilaalle tulee maaninen vaihe.

Diabetes

SSRI-lääkkeet saattavat vaikuttaa diabeetikon glukoositasapainoon (hypoglykemia tai hyperglykemia). Insuliinin ja/tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävä paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatriisiin käyttöaiheisiin, mihin essitalopraamia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen.

Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia/psikomotorinen levottomuus

SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmennyt akatisiaa, joka ilmenee subjektiivisesti epämiellyttävänä tai häiritsevänä levottomuutena ja tarpeena liikkua. Tällöin potilas ei useinkaan pysty istumaan eikä seisomaan paikoillaan. Nämä oireet ilmenevät todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyi näitä oireita, annoksen nostaminen voi olla haitallista.

Hyponatremia

Luultavasti antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisesta erityksestä (SIADH) johtuvaa hyponatremiaa on todettu joskus harvoin SSRI-lääkkeitä käyttävillä, mutta se paranee yleensä, kun lääkkeen käyttö lopetetaan. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on erityisiä riskejä: hän on esimerkiksi iäkäs tai sairastaa kirroosia tai käyttää muuta lääkitystä, joka saattaa aiheuttaa hyponatremiaa.

Verenvuoto

SSRI-lääkkeitä käytettäessä on raportoitu ihonsisäisiä verenvuotoja, kuten ekkymooseja ja purppuraa. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). SSRI-lääkkeiden käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta varsinkin, jos niitä käytetään samaan aikaan oraalistien antikoagulanttien tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihiiutaleiden toimintaan (kuten epätyypillisten neuroleptien, fentiatsiinin, useimpien trisyklisten depressiolääkkeiden, asetyylisalisyylihapon, tulehduskipulääkkeiden (NSAID), tiklopidiinin tai dipyridamolin kanssa) tai jos potilaalla on taipumusta verenvuotohäiriöihin.

Sähköhoito

Kliinisiä kokemuksia SSRI-lääkkeiden ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä on niukasti, joten varovaisuus on paikallaan.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuus on tarpeen, jos essitalopraamia käytetään samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten triptaanien (muun muassa sumatriptaanin), opioidien (muun muassa tramadolien) tai tryptofaanin kanssa.

Serotoniinioireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen tila, on todettu joillakin potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Useat samanaikaiset oireet, kuten levottomuus, vapina, myoklonia ja hypertermia, voivat merkitä sitä, että potilaalle on kehittymässä serotoniinioireyhtymä. Jos niin käy, SSRI-lääkkeen ja serotonergisen lääkevalmisteen käyttö täytyy lopettaa heti ja aloittaa oireenmukainen hoito.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.5).

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Hoidon lopettamiseen liittyviä oireita esiintyy yleisesti, kun lääkkeen käyttö lopetetaan, erityisesti jos se tehdään äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamiseen on liittynyt haittatapahtumia noin 25 %:lla essitalopraamia ja 15 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Oireiden esiintyminen voi riippua monesta tekijästä, kuten hoidon kestosta ja käytetystä annoksesta sekä siitä, kuinka nopeasti annosta pienennetään. Huimaus, tuntehäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), inihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), levottomuus tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaumus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta saattavat joillakin potilailla olla vaikeita. Oireet ilmenevät yleensä muutaman päivän kuluessa lääkkeen käytön lopettamisesta, mutta joissain hyvin harvoissa tapauksissa niitä on ilmennyt myös potilailla, joilta on jäänyt annos vahingossa

ottamatta.

Oireet menevät yleensä ohi itsestään kahden viikon kuluessa, mutta saattavat joillakin potilailla pitkittyä (2–3 kuukautta tai kauemmin). Siksi essitalopraamihoitoa lopetettaessa annosta tulisi pienentää vähitellen usean viikon tai kuukauden kuluessa potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2, ”Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet”).

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Sepelvaltimotauti

Koska kliinistä kokemusta sepelvaltimotautipotilaiden hoidosta on niukasti, varovaisuus on paikallaan (ks. kohta 5.3).

QT-ajan pidentyminen

Essitalopraami aiheuttaa annos-riippuvaisesti QT-ajan pidentymistä. Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsade de pointes) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia tai aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

Varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, tuore sydäninfarkti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta.

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia tai hypomagnesemia, lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä; ne pitää korjata ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

Potilaille, joilla on vakaa sydänsairaus, tulee harkita EKG-tutkimusta ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

Jos essitalopraamihoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöitä, pitää essitalopraamilääkitys lopettaa ja tehdä EKG-tutkimus.

Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös essitalopraami, voivat vaikuttaa silmän mustuaisen kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä mustuaisia laajentava vaikutus saattaa lisätä kammiokulman ahtautumista, joka voi aiheuttaa silmänpaineen nousemista ja ahdaskulmaglaukoomaa, erityisesti riskipotilailla. Sen vuoksi essitalopraamia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

Laktoosi

Escitalopram Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet lääkeyhdistelmät:

Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO-estäjät

Potilailla, jotka ovat saaneet SSRI-läkettä yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin monoamiinioksidaasiestäjän (MAO-estäjän) kanssa, on ilmennyt vakavia reaktioita ja samoin myös potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-lääkkeen ja aloittaneet MAO-estäjän käytön (ks. kohta 4.3). Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Essitalopraamin ja epäselektiivisten, irreversiibelien MAO-estäjien yhdistelmän käyttö on vasta-

aiheista. Essitalopraamin käytön voi aloittaa 14 vuorokauden kuluttua siitä, kun irreversiibelin MAO-estäjän käyttö on lopetettu. Epäselektiivisen, irreversiibelin MAO-estäjän käytön voi aloittaa vasta kun essitalopraamihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 7 vuorokautta.

Reversiibeli, selektiivinen MAO-A:n estäjä (moklobemidi)

Serotoniinireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamin ja MAO-A:n estäjien, kuten moklobemidin, yhdistelmähoito on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos näiden yhdistäminen osoittautuu tarpeelliseksi, lääkitys on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti.

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO-estäjä (linetsolidi)

Antibiootti linetsolidi on reversiibeli, epäselektiivinen MAO-estäjä eikä sitä pidä antaa potilaille, joita hoidetaan essitalopraamilla. Jos yhdistelmähoito osoittautuu tarpeelliseksi, lääkitys on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.3).

Irreversiibeli, selektiivinen MAO-B:n estäjä (selegiliini)

Serotoniinireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamia on käytettävä varoen yhdessä selegiliinin (irreversiibeli MAO-B:n estäjä) kanssa. Selegiliinin enintään 10 mg:n vuorokausiannoksia on käytetty turvallisesti samaan aikaan raseemisen sitalopraamin kanssa.

QT-ajan pidentyminen

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia essitalopraamin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden välillä ei ole tehty. Additiivista vaikutusta essitalopraamin ja niiden välillä ei voida poissulkea. Sen vuoksi essitalopraamin yhtäaikainen käyttö lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini laskimonsisäisesti, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, hydroksitsiini, mitsolastiini), jne., on vasta-aiheista.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta:

Serotonergiset lääkevalmisteet

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden kuten opioidien (muun muassa tramadolini) ja triptaanien (muun muassa sumatriptaanin) kanssa saattaa johtaa serotoniinireyhtymään (ks. kohta 4.4).

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuus on tarpeen, jos niitä käytetään samaan aikaan muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka saattavat alentaa kouristuskynnystä, esim. masennuslääkkeet (trisykliset, SSRI-lääkkeet), neuroleptit (fentiatsiinit, tioksanteenit ja butyrofenonit), meflokiini, bupropioni ja tramadoli.

Litium, tryptofaani

Vaikutusten voimistumista on raportoitu, kun SSRI-lääkkeitä on käytetty yhdessä litiumin tai tryptofaanin kanssa. Varovaisuus on tarpeen tällaista yhdistelmää käytettäessä.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan oraalisten antikoagulanttien kanssa saattaa muuttaa antikoagulanttivaikutusta. Jos potilas käyttää oraalisia antikoagulantteja, veren hyytymistä on seurattava tarkasti essitalopraamihoidon aloitettaessa ja lopetettaessa (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta (ks.

kohta 4.4).

Alkoholi

Essitalopraamilla ja alkoholilla ei liene farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Alkoholia ei kuitenkaan suositella käytettäväksi tämän kuten ei muidenkaan psyykenlääkkeiden kanssa.

Hypokaleemia/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet

Hypokaleemia/hypomagnesemiaa aiheuttavien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen, sillä näissä tilanteissa pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riski lisääntyy (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus essitalopraamin farmakokinetiikkaan

Essitalopraamin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP2C19:n kautta. CYP3A4 ja CYP2D6 voivat myös vähäisessä määrin vaikuttaa essitalopraamin metaboliaan. Päämetaboliitti S-DCT:n (demetyloitu essitalopraami) metabolia näyttää osaksi olevan CYP2D6:n katalysoima.

Essitalopraamin ja omepratsolin (CYP2C19-estäjä, 30 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö lisäsi essitalopraamipitoisuutta plasmassa kohtalaisesti (noin 50 %).

Essitalopraamin ja simetidiinin (kohtalaisen voimakas yleinen entsyyminästäjä, 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö lisäsi essitalopraamipitoisuutta plasmassa kohtalaisesti (noin 70 %). Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun essitalopraamia käytetään yhdessä simetidiinin kanssa. Annoksen muutos voi olla tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos essitalopraamia käytetään samanaikaisesti CYP2C19-estäjien (kuten omepratsolin, esomepratsolin, flukonatsolin, fluvoksamiinin, lansopratsolin tai tiklopidiinin) tai simetidiinin kanssa. Essitalopraamiannosta voidaan joutua pienentämään samanaikaisen hoidon aikana todettujen haittavaikutusten perusteella (ks. kohta 4.4).

Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Essitalopraami on CYP2D6-entsyymin estäjä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä essitalopraamin kanssa yhtä aikaa pääasiassa tämän entsyymin avulla metaboloituvia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on pieni. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi flekainidi, propafenoni ja metoprololi (sydämen vajaatoiminnan hoidossa) ja jotkut pääasiassa CYP2D6:n avulla metaboloituvat keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet, kuten masennuslääkkeistä desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini, sekä psykoosilääkkeet kuten risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli. Annostuksen tarkistaminen voi näissä tapauksissa olla tarpeen.

Kun essitalopraamia käytettiin samaan aikaan desipramiinin tai metoprololin kanssa, kummankin CYP2D6:n substraatin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että essitalopraami voi myös vähäisessä määrin inhiboida CYP2C19:ää. Varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP2C19:n kautta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Essitalopraamin käytöstä raskauden aikana on saatavana vain vähän kliinisiä tietoja.

Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Essitalopraamia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen, ja silloinkin vasta, kun hyödyt ja haitat on huolellisesti arvioitu.

Vastasyntyneen tilaa on seurattava, jos äiti on käyttänyt essitalopraamia vielä raskauden loppuvaiheessa, erityisesti raskauden viimeisellä kolmanneksella. Lääkityksen äkillistä lopettamista raskauden aikana tulee välttää.

Jos äiti on käyttänyt SSRI- tai SNRI-lääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelu,

syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, hätkähtely, ärtyisyys, letargia, itkuisuus, uneliaisuus ja nukkumisvaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai olla lopettamisoireita. Useimmiten komplikaatiot alkavat heti tai pian synnytyksen jälkeen (vuorokauden kuluessa).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1 000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN tapausta 1 000 raskautta kohti.

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytyksestä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

Imetys

Essitalopraamin oletetaan erittyvän äidinmaitoon. Näin ollen imetystä hoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (ks. kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikka essitalopraamin ei ole osoitettu heikentävän älyllisiä toimintoja eikä psykomotorista suorituskykyä, kaikki psykoaktiiviset lääkevalmisteet saattavat heikentää arviointi- ja suorituskykyä. Potilaita on syytä varoittaa, että lääkitys saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy eniten ensimmäisen tai toisen hoitoviikon aikana ja ne lievittyvät ja vähenevät yleensä hoitoa jatkettaessa.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa on lueteltu elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina SSRI-lääkkeiden tunnetut haittavaikutukset, joita on havaittu myös essitalopraamin käytön yhteydessä joko lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tai raportoitu spontaanisti markkinoille tulon jälkeen.

Esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tuloksiin eikä niihin ole tehty lumekorjausta. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$) tai tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö, hyperprolaktinemia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Melko harvinainen	Painon lasku
	Tuntematon	Hyponatremia, anoreksia ¹

Psykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus, levottomuus, epänormaalit unet, libidon heikkeneminen Naiset: anorgasmia
	Melko harvinainen	Bruksismi, agitaatio, hermostuneisuus, paniikkikohtaus, sekavuus
	Harvinainen	Aggressio, depersonalisaatio, hallusinaatio
	Tuntematon	Mania, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen ²
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina
	Melko harvinainen	Makuaistin häiriö, unihäiriö, synkopee
	Harvinainen	Serotoniinioireyhtymä
	Tuntematon	Dyskinesia, liikehäiriö, kouristus, psykomotorinen levottomuus/akatisia ¹
Silmät	Melko harvinainen	Mydriaasi, näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia
	Harvinainen	Bradykardia
	Tuntematon	QT-aika pidentynyt EKG:ssa, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Sinuiitti, haukottelu
	Melko harvinainen	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuus
	Melko harvinainen	Maha- ja suolistoverenvuodot (myös peräsuolella)
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti, epänormaali maksan toimintakoe
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinainen	Urtikaria, alopesia, ihottuma, kutina
	Tuntematon	Ekkymoosi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Miehet: ejakulaatiohäiriö, impotenssi
	Melko harvinainen	Naiset: metrorragia, menorragia
	Tuntematon	Galaktorrea, synnytyksenjälkeinen verenvuoto ³ Miehet: priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys, kuume
	Melko harvinainen	Turvotus

¹ Näitä tapahtumia on raportoitu SSRI-ryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä.

² Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu essitalopraamihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

³ Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4, 4.6).

QT-ajan piteneminen

Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia, aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Luokkavaikutukset:

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käytön lopettaminen (varsinkin äkillisesti) aiheuttaa usein lopettamisoireita. Huimaus, tuntohäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), levottomuus tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja menevät itsestään ohi, mutta joillain potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkittyneitä. Tämän vuoksi essitalopraamihoidon lopettamista asteittain suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4), kun hoito ei enää ole tarpeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkyllisyys

Kliinistä tietoa essitalopraamin yliannostuksesta on niukasti, ja useisiin tapauksiin on liittynyt myös muiden lääkkeiden yliannostus. Useimmissa tapauksissa ei ole raportoitu lainkaan tai vain lieviä oireita. Pelkän essitalopraamin yliannostukseen liittyviä kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu harvoin; useimpiin tapauksiin on liittynyt myös muiden lääkkeiden samanaikainen yliannostus. Pelkän essitalopraamin annoksia 400–800 mg on otettu ilman vaikeita oireita.

Oireet

Essitalopraamin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen lähinnä keskushermosto-oireita (oireet ovat vaihdelleet huimauksesta, vapinasta ja agitaatiosta harvoin tapauksiin, joissa on todettu serotoniinioireyhtymä, kouristuksia ja kooma), ruoansulatuselimistön oireita (pahoinvointia tai oksentelua), kardiovaskulaarisia oireita (hypotoniaa, takykardiaa, QT-ajan pitenemistä ja rytmihäiriöitä) sekä elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa).

Hoito

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Varmista että hengitystiet ovat avoimet ja pidä ne avoimina, varmista riittävä hapetus ja keuhkotuuletus. Mahahuuhtelua ja aktiivihiihen käyttöä tulisi harkita. Mahahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian suun kautta otetun yliannoksen jälkeen. Sydämen toiminnan ja elintoimintojen seuraaminen sekä tavallinen oireenmukainen tukihoido on tarpeen.

Yliannostapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvalyöntisyys, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta QT-aikaa pidentävää lääkettä, tai joilla on muutoksia

aineenvaihdunnassa (esim. maksan vajaatoiminta) EKG-seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Depressioläkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät.
ATC-koodi: N06AB10

Vaikutusmekanismi

Essitalopraami estää selektiivisesti serotoniinin (5-HT) soluunottoa. Sillä on voimakas affiniteetti serotoniinin ensisijaiseen sitoutumiskohtaan. Essitalopraami sitoutuu myös serotoniinin kuljettajaproteiinin allosteriseen sitoutumiskohtaan 1000 kertaa alhaisemmalla affiniteetilla.

Essitalopraamilla ei ole lainkaan affiniteettia tai on vain vähäinen affiniteetti lukuisiin reseptoreihin mukaan lukien 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- ja D₂-reseptorit, α₁-, α₂- ja β-adrenergiset reseptorit, histamiinin H₁-reseptorit, kolinergiset muskariinireseptorit, bentsodiatsepiinin reseptorit ja opioidireseptorit.

Serotoniinin takaisinoton esto on ainoa todennäköinen vaikutusmekanismi, joka selittää essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 4,3 ms (90 % luottamusväli: 2,2–6,4) 10 mg:n päiväannoksella ja 10,7 ms (90 % luottamusväli: 8,6–12,8) 30 mg:n päiväannoksella (suositeltua suurempi annos) (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Kliininen teho

Vakavien masennustilojen hoito

Essitalopraamin teho vakavien masennustilojen akuuttihoidossa on osoitettu kolmessa neljästä lyhytkestoisesta (8 viikkoa), lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta. Pitkäkestoisessa sairauden uusiutumisen estoa arvioivassa tutkimuksessa 274 potilasta, jotka saivat vasteen essitalopraamille (10 mg/vrk tai 20 mg/vrk) tutkimuksen avoimessa 8 viikkoa kestäneessä alkuvaiheessa, jatkoivat satunnaistetusti samalla essitalopraamin annostuksella tai lumelääkkeellä pisimmillään 36 viikkoa. Tässä tutkimuksessa essitalopraamihoitoa jatkaneilla potilailla taudin uusiutuminen seuraavan 36 viikon aikana tapahtui merkittävästi myöhemmin verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Essitalopraami oli tehokas sekä kolmessa lyhytkestoisessa tutkimuksessa (12 viikkoa) että vasteen saaneiden potilaiden 6 kuukautta kestäneessä sairauden uusiutumisen estoa selvittäneessä tutkimuksessa. Annostasoa selvittäneessä 24 viikon tutkimuksessa on osoitettu essitalopraamiannosten 5 mg, 10 mg ja 20 mg teho.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Essitalopraami annoksilla 10 mg ja 20 mg vuorokaudessa oli tehokas kaikissa neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa.

Kolmessa asetelmaltaan samanlaisessa tutkimuksessa verrattiin yhteensä 421 essitalopraamilla ja 419 lumelääkkeellä hoidettua potilasta. Tutkimusten yhdistetyt tulokset osoittivat, että 47,5 % essitalopraamia saaneista potilaista ja 28,9 % lumelääkettä saaneista potilaista reagoivat hoitoon. 37,1 %:lla essitalopraamia saaneista potilaista ja 20,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista oireet lievenivät ainakin väliaikaisesti (remissio). Pysyvä hoitovaikutus alkoi ensimmäisen hoitoviikon jälkeen. Essitalopraamin pitkäaikaisteho, annoksella 20 mg/vrk, on osoitettu 24–76 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa tutkimuksessa niillä 373 potilaalla, joilla oli todettu hoitovaste

tutkimuksen avoimessa 12 viikkoa kestäneessä alkuvaiheessa.

Pakko-oireinen häiriö

Satunnaistetussa, kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa essitalopraami annoksella 20 mg/vrk erosi lumelääkkeestä Y-BOCS-asteikolla arvioituna 12 viikon jälkeen. 24 viikon jälkeen annostasot 10 mg/vrk ja 20 mg/vrk osoittautuivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaammiksi.

Sairauden uusiutumisen esto on osoitettu 10 mg/vrk ja 20 mg/vrk annoksilla potilailla, jotka saivat hoitovasteen essitalopraamille 16 viikkoa kestäneessä tutkimuksen avoimessa vaiheessa ja jotka jatkoivat hoitoa tutkimuksen 24 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa vaiheessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen on lähes täydellistä eikä riipu ruokailusta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden (keskimääräinen T_{max}) saavuttamiseen toistuvassa annostelussa on 4 tuntia. Essitalopraamin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 80 % samoin kuin raseemisenkin sitalopraamin.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus ($V_{d,B}/F$) on oraalisen annostelun jälkeen noin 12–26 l/kg. Essitalopraami ja sen päämetaboliitit sitoutuvat alle 80-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Essitalopraami metaboloituu maksassa muodostaen demetyloituneita ja didemetyloituneita metaboliitteja. Molemmat metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia. Vaihtoehtoisesti tyyppi voi hapettua, jolloin muodostuu typpioksidimetaboliitti. Sekä lähtöaine että metaboliitit erittyvät osittain glukuronideina. Useiden annosten jälkeen demetyylimetaboliittien keskimääräinen pitoisuus on tavallisesti 28–31 % ja didemetyylimetaboliittien keskimääräinen pitoisuus < 5 % essitalopraamin pitoisuudesta. Essitalopraamin biotransformaatio demetyloituneeksi metaboliitiksi tapahtuu pääasiallisesti CYP2C19-entsyymin välityksellä. Jonkin verran biotransformaatiota tapahtuu mahdollisesti CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) toistuvien annosten jälkeen on noin 30 tuntia. Suun kautta otetun annostelun jälkeinen plasmapuhdistuma (Cl_{oral}) on noin 0,6 l/min. Päämetaboliiteilla on huomattavasti pidempi puoliintumisaika. Essitalopraami ja sen päämetaboliitit eliminoituvat luultavasti sekä maksan (metaboloitumalla) että munuaisten kautta, ja suurin osa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarista. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan noin viikossa. Kun vuorokausiannos on 10 mg, keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus on 50 nmol/l (vaihteluväli 20-125 nmol/l).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Essitalopraami eliminoituu hitaammin iäkkäillä potilailla nuorempiin verrattuna. Iäkkäillä potilailla systeeminen altistus (AUC) on noin 50 % suurempi nuoriin terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievästä tai kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta (Child-Pugh-kriteerit A ja B) kärsivillä potilailla essitalopraamin puoliintumisaika oli noin kaksinkertainen ja altistus noin 60 % suurempi kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (CL_{cr} 10-53 ml/min), raseemisella sitalopraamilla on

havaittu puoliintumisajan pidentymistä ja vähäistä lääkeainepitoisuuden nousua. Metaboliittien pitoisuuksia plasmassa ei ole tutkittu, mutta ne voivat olla kohonneet (ks. kohta 4.2).

Polymorfia

Potilailla, joilla on havaittu hidastunut CYP2C19-metabolia, essitalopraamipitoisuudet plasmassa ovat olleet kaksi kertaa suurempia nopeisiin metaboloijiin verrattuina. Merkittäviä pitoisuuksien muutoksia ei havaittu hitaan metabolian potilailla CYP2D6:n suhteen (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Essitalopraamilla ei ole tehty kaikkia tavanomaisia prekliinisiä tutkimuksia, koska essitalopraamin ja sitalopraamin toksikokinetiikka ja toksikologia osoittautuivat rottakokeissa samanlaisiksi. Siksi kaikkien sitalopraamia koskevien tulosten voidaan katsoa pätevän myös essitalopraamiin.

Rotilla tehdyissä vertailevissa toksikologisissa tutkimuksissa essitalopraami ja sitalopraami aiheuttivat sydäntoksisuutta, kuten sydämen vajaatoimintaa, muutaman viikon hoidon jälkeen annoksilla, jotka aiheuttivat yleisiä toksisia vaikutuksia. Sydäntoksisuus korreloi plasman huippupitoisuuteen eikä niinkään systeemiseen altistukseen (AUC).

Plasman huippupitoisuudet, joilla vaikutuksia ei todettu olevan, olivat huomattavasti (8 kertaa) kliinisiä pitoisuuksia suurempia, vaikka essitalopraamin AUC-arvo oli vain 3–4 kertaa suurempi kuin kliinisessä käytössä. Sitalopraamin S-enantiomeerin AUC-arvot olivat 6–7 kertaa suuremmat kuin kliinisessä käytössä. Löydökset liittyvät todennäköisesti lääkkeen voimakkaaseen vaikutukseen biogeenisiin amiineihin eli johtuvat lääkkeen sekundaarisista vaikutuksista eivätkä primaarisista farmakologisista vaikutuksista. Nämä johtavat hemodynaamisiin muutoksiin (sepelvaltimoiden virtauksen vähenemiseen) ja aiheuttavat iskemiaa. Sydäntoksisten vaikutusten tarkka mekanismi rotilla ei kuitenkaan ole tiedossa. Kliininen kokemus sitalopraamista sekä kokemukset essitalopraamista kliinisissä tutkimuksissa eivät viittaa siihen, että näillä löydöksillä olisi mitään kliinistä yhteyttä.

Pitkäaikaisen essitalopraami- ja sitalopraamihoidon jälkeen rotilla on todettu suurentuneita fosfolipidipitoisuuksia joissakin kudoksissa, kuten keuhkoissa, lisäkiveksissä ja maksassa. Vaikutukset lisäkiveksiin ja maksaan todettiin käytettäessä samanlaisia lääkeainepitoisuuksia kuin ihmisillä. Vaikutus korjautuu, kun hoito lopetetaan. Eläimillä on havaittu fosfolipidien kertymistä (fosfolipidoosi) käytettäessä useita kationisia, amfifiilisiä lääkkeitä. Ei tiedetä, onko tällä ilmiöllä huomattavaa merkitystä ihmisen kannalta.

Rotilla tehdyissä kehitystoksikologisissa tutkimuksissa todettiin toksisia vaikutuksia alkioon (sikiön painon vähenemistä ja korjautuvaa luutumisen viivästymistä), kun AUC-arvot olivat suurempia kuin kliinisessä käytössä. Epämuodostumien lisääntymistä ei todettu. Yhdessä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin, että imetysaikana poikasten kuolleisuus oli lisääntynyt, kun systeeminen altistus (AUC) oli selvästi korkeampi kuin kliinisessä käytössä.

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami aiheuttaa poikkeamia siittiöissä, hedelmällisyys- ja raskausindeksin laskua sekä vähentää kohdun limakalvoon kiinnittyneiden munasolujen määrää selvästi suuremmilla pitoisuuksilla, kuin mihin ihmiset altistuvat.

Tähän liittyviä eläinkokeita essitalopraamilla ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Povidoni K30

Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 6cP (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 3000
Triasetiini

Musta painomuste:

Sellakka (E904)
Rautaoksidi, musta (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot: pahvikotelossa 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa (OPA/Al/PVC-Al).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 31540
10 mg: 31541
15 mg: 31542
20 mg: 31543

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03.03.2014

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 24.01.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.9.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Escitalopram Krka 5 mg, filmdragerade tabletter
Escitalopram Krka 10 mg, filmdragerade tabletter
Escitalopram Krka 15 mg, filmdragerade tabletter
Escitalopram Krka 20 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg escitalopram motsvarande 6,390 mg escitalopramoxalat.
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg escitalopram motsvarande 12,780 mg escitalopramoxalat.
Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg escitalopram motsvarande 19,170 mg escitalopramoxalat.
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg escitalopram motsvarande 25,560 mg escitalopramoxalat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 mg, 10 mg, 15 mg eller 20 mg filmdragerad tablett innehåller 51,3 mg, 102,6 mg, 154 mg respektive 205,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

5 mg filmdragerade tabletter: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter och en diameter på 5,5 mm, märkta med "5" i svart färg på ena sidan av tablett.

10 mg filmdragerade tabletter: vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, med brytskåra på ena sidan och dimensionerna 9 x 6 mm, märkta med "10" i svart färg på båda sidorna av tablett.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

15 mg filmdragerade tabletter: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter och en diameter på 8,5 mm, märkta med "15" i svart färg på ena sidan av tablett.

20 mg filmdragerade tabletter: vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, med brytskåra på ena sidan och dimensionerna 12 x 7,5 mm, märkta med "20" i svart färg på båda sidorna av tablett.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentliga depressioner.
Behandling av paniksyndrom med eller utan agorafobi.
Behandling av social fobi.
Behandling av generaliserade ångestillstånd.
Behandling av tvångssyndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Säkerheten i doser över 20 mg per dag har ej dokumenterats.

Depression

Normal dosering är 10 mg en gång dagligen. Beroende på individuellt behandlingssvar kan dosen ökas till maximalt 20 mg dagligen.

Vanligen krävs 2-4 veckors behandling för att uppnå ett behandlingssvar. Sedan remission uppnåtts krävs en fortsatt behandlingsperiod på minst 6 månader för att bibehålla resultatet.

Paniksyndrom med eller utan agorafobi

En initial dos på 5 mg rekommenderas första veckan, därefter höjs dosen till 10 mg dagligen. Dosen kan, beroende på individuellt behandlingssvar, höjas till maximalt 20 mg dagligen.

Maximal terapeutisk effekt nås efter 3 månader. Behandlingen ska pågå i flera månader.

Social fobi

Normal dosering är 10 mg en gång dagligen. Vanligen krävs 2-4 veckors behandling för att uppnå symtomlindring. Dosen kan därefter, beroende på individuellt behandlingssvar, minskas till 5 mg eller ökas till maximalt 20 mg dagligen.

Social fobi är ett kroniskt sjukdomstillstånd, och 12 veckors behandling rekommenderas för att konsolidera behandlingssvaret. Långtidsbehandling av patienter som svarat på behandling har studerats i 6 månader och kan övervägas på individuell bas för att förebygga återfall. Fördelarna med behandlingen bör utvärderas med regelbundna mellanrum.

Social fobi är ett väldefinierat diagnostiskt begrepp som avser ett specifikt sjukdomstillstånd, vilket inte ska förväxlas med överdriven blyghet. Läkemedelsbehandling är motiverad endast då tillståndet påtagligt påverkar yrkesmässiga och sociala aktiviteter.

Betydelsen av denna behandling jämfört med kognitiv beteendeterapi har inte utvärderats.

Läkemedelsbehandling utgör en del av en övergripande behandlingsstrategi.

Generaliserade ångestillstånd

Initial dosering är 10 mg en gång dagligen. Beroende av den enskilda patientens svar, kan dosen ökas till maximalt 20 mg/dag.

Långtidsbehandling av patienter som svarar på behandlingen har studerats under minst 6 månader hos patienter som erhöll 20 mg/dag. Behandlingseffekt och dos ska utvärderas med regelbundet intervall (se avsnitt 5.1).

Tvångssyndrom

Initial dosering är 10 mg en gång dagligen. Beroende av den enskilda patientens svar, kan dosen ökas till maximalt 20 mg dagligen.

Tvångssyndrom är en kronisk sjukdom, därför ska patienter behandlas under en tillräckligt lång period för att säkerställa symtomfrihet. Behandlingseffekt och dos ska utvärderas med regelbundet intervall (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter (> 65 år)

Initial dosering är 5 mg dagligen. Dosen kan, beroende på patientens terapivar, ökas till 10 mg dagligen (se avsnitt 5.2).

Effekten av escitalopram vid social fobi har ej studerats hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Escitalopram Krka ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Justering av dosen är inte nödvändig till patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} mindre än 30 ml/minut) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en initial dos på 5 mg dagligen de första 2 veckorna av behandlingen. Beroende på terapivar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen. Försiktighet och extra varsam dositering rekommenderas hos patienter med kraftigt försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19

Till kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 rekommenderas en initial dos av 5 mg dagligen de första 2 veckorna av behandlingen.

Beroende på terapivar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen (se avsnitt 5.2).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Hastigt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med escitalopram ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

Administreringsätt

Escitalopram Krka administreras en gång dagligen och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med icke-selektiva, *irreversibla* monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom med agitation, tremor, hypertermi etc. (se avsnitt 4.5).

Escitalopram i kombination med *reversibla* MAO-A hämmare (t.ex. moklobemid) eller den *reversibla icke-selektiva* MAO-hämmaren linezolid är kontraindicerat på grund av risken att utlösa ett serotonergt syndrom (se avsnitt 4.5).

Escitalopram är kontraindicerat till patienter med en känd förlängning av QT-intervallet eller med medfött långt QT-syndrom.

Escitalopram är kontraindicerat tillsammans med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Följande varningar och försiktighetsmått gäller för hela gruppen SSRI-preparat (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

Pediatrik population

Escitalopram ska inte användas vid behandling av pediatrik population. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos pediatrik population som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos pediatrik population beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Paradoxal ångest

Vissa patienter med paniksyndrom kan uppleva ökad ångest i början av en behandling med antidepressiva. Denna paradoxala reaktion brukar avta inom de första två behandlingsveckorna. En låg startdos rekommenderas för att minska risken för en ångestökande effekt (se avsnitt 4.2).

Kramper

Behandlingen med escitalopram ska avbrytas om en patient utvecklar kramper för första gången, eller om det sker en ökning i frekvens av kramper (hos patienter med en tidigare epilepsidiagnos). SSRI ska undvikas hos patienter med okontrollerad epilepsi och patienter med behandlad epilepsi ska följas noggrant.

Mani

SSRI ska användas med försiktighet till patienter med en anamnes på mani/hypomani. SSRI-behandling ska avslutas om en patient utvecklar maniska symtom.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med en SSRI påverka glukoskontrollen (hypoglykemi eller hyperglykemi). Doseringen av insulin och/eller perorala antidiabetika kan behöva justeras.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka escitalopram förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med SSRI/SNRI har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, så som oförmåga att sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Hyponatremi

Hyponatremi, sannolikt orsakad av för hög insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH), har rapporterats i sällsynta fall vid användning av SSRI och upphör i regel efter avslutad behandling. Försiktighet tillrådes för patienter med riskfaktorer såsom äldre, patienter med cirrhos eller vid samtidig användning av andra läkemedel som kan ge hyponatremi.

Blödningar

Det föreligger rapporter om hudblödningar i form av ekkymoser och purpura med SSRI. SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet rekommenderas till patienter som tar SSRI, speciellt vid samtidig behandling med perorala antikoagulantia, med läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. atypiska neuroleptika och fenotiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), tiklopidin och dipyridamol) samt till patienter med känd blödningsbenägenhet.

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det föreligger liten erfarenhet från samtidig behandling med SSRI och ECT, varför försiktighet rekommenderas.

Serotonergt syndrom

Försiktighet rekommenderas om escitalopram används samtidigt med läkemedel med serotonerga effekter såsom triptaner (inklusive sumatriptan), opioider (inklusive tramadol) och tryptofan. I sällsynta fall har serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, rapporterats hos patienter som använt SSRI samtidigt med serotonergt verkande läkemedel (se avsnitt 4.5). En kombination av symtom som agitation, tremor, myoklonier och hypertermi kan indikera utveckling av detta tillstånd. Skulle detta inträffa ska såväl SSRI behandling som behandling med det serotonerga läkemedlet omedelbart avbrytas och symtomatisk behandling insättas.

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av SSRI och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom biverkningar i samband med behandlingens avbrytande hos ungefär 25 % av patienter som behandlades med escitalopram jämfört med 15 % av dem som erhöll placebo.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar är de oftast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra.

I de flesta fall uppträder dessa symtom under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos.

I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom två veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). När behandlingen avslutas är det därför

tillrådligt att escitalopram trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se ”Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling”, avsnitt 4.2).

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI/SNRI-preparat.

Kranskärslsjukdomar

På grund av begränsad klinisk erfarenhet ska försiktighet iakttas hos patienter med kranskärslsjukdomar (se avsnitt 5.3).

Förlängning av QT-intervallet

Escitalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär arythmi, inklusive Torsade de Pointes, har rapporterats efter lanseringen, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 och 5.1).

Försiktighet tillråds för patienter med signifikant bradykardi och hos patienter som nyligen haft hjärtinfarkt eller har okompenserad hjärtsvikt.

Elektrolytiska rubbningar, såsom hypokalemi och hypomagnesemi, ökar risken för malign arythmi och bör åtgärdas innan behandlingen med escitalopram påbörjas.

Vid behandling av patienter med stabil hjärtsjukdom bör ett EKG övervägas innan behandlingen påbörjas.

Om tecken på hjärtarythmi uppstår under behandlingen med escitalopram ska behandlingen avslutas och ett EKG utföras.

Trångvinkelglaukom

SSRI läkemedel inklusive escitalopram kan ha en effekt på pupillstorleken vilket leder till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln vilket resulterar i ökat intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Escitalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter som har trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Laktos

Escitalopram Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kombinationer som är kontraindicerade:

Irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare

Allvarliga reaktioner har rapporterats hos patienter som fått SSRI kombinerat med en icke-selektiv irreversibel monoaminoxidashämmare (MAOI) och hos patienter som nyligen avslutat behandling med SSRI och påbörjat behandling med en sådan MAOI (se avsnitt 4.3). Vissa av fallen utvecklade ett serotonergt syndrom (se avsnitt 4.8).

Escitalopram är kontraindicerat i kombination med icke-selektiva irreversibla MAOI. Behandling med escitalopram kan påbörjas 14 dagar efter avslutad behandling med en irreversibel MAOI. Minst 7 dagar ska förflyta efter avslutad escitaloprambehandling innan behandling med icke-selektiva irreversibla MAOI påbörjas.

Reversibel, selektiv MAO-A hämmare (moklobemid)

På grund av risken för serotonergt syndrom är kombination med escitalopram och en MAO-A hämmare så som moklobemid kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om kombinationen skulle bedömas vara nödvändig ska behandlingen påbörjas med den lägsta rekommenderade dosen och med noggrann uppföljning.

Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)

Linezolid är ett antibiotikum och en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare och ska inte ges till patienter som behandlas med escitalopram. Om kombinationen är nödvändig ska minsta möjliga doser ges under noggrann klinisk monitorering (se avsnitt 4.3).

Irreversibel, selektiv MAO-B hämmare (selegilin)

Kombination med selegilin (irreversibel MAO-B hämmare) kräver försiktighet på grund av risken att utveckla serotonergt syndrom. Selegilin i doser upp till 10 mg dagligen har givits tillsammans med racemiskt citalopram utan komplikationer.

Förlängning av QT-intervallet

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier mellan escitalopram och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte genomförts. En additiv effekt av escitalopram och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför är escitalopram i samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom Klass 1A och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fenotiaziner, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin, behandling av malaria, särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, hydroxizin, mizolastin) etc., kontraindicerat.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Serotonergt verkande läkemedel

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel t.ex. opioider (inklusive tramadol) och triptaner (inklusive sumatriptan) kan leda till serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker krampröskeln

SSRI kan sänka krampröskeln. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av andra läkemedel som kan sänka krampröskeln (t.ex. antidepressiva (tricykliska, SSRI), neuroleptika (fenotiaziner, tioxantener och butyrofenoner), meflokin, bupropion och tramadol).

Litium, tryptofan

Det föreligger rapporter om förstärkta effekter när SSRI har givits tillsammans med litium eller tryptofan. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av SSRI och dessa läkemedel.

Johannesört

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av SSRI och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.4).

Blödningar

Escitalopram kombinerat med perorala antikoagulantia kan resultera i ändrad koagulation. Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia ska följas noggrant när behandling med escitalopram påbörjas eller avslutas (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan öka blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Inga farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner kan förväntas mellan escitalopram och alkohol. Som för andra psykofarmaka rekommenderas dock inte kombination med alkohol.

Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi, då dessa tillstånd ökar risken för maligna arytmier (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på escitaloprams farmakokinetik

Escitaloprams metabolism katalyseras i huvudsak av CYP2C19. Eventuellt kan också CYP3A4 och CYP2D6 vara inblandat, dock i mindre omfattning. Metabolismen av den huvudsakliga metaboliten S-DCT (demetylerat escitalopram) förefaller delvis vara katalyserad av CYP2D6.

Samtidig administrering av escitalopram och omeprazol 30 mg dagligen (en CYP2C19 hämmare) gav en måttlig (ca 50 %) ökning av plasmakoncentrationer av escitalopram.

Samtidig administrering av escitalopram och cimetidin 400 mg 2 gånger dagligen (måttligt potent generell enzymhämmare) gav en måttlig (ca 70 %) ökning i plasmakoncentrationer av escitalopram. Försiktighet tillrådes vid samtidig administrering av escitalopram och cimetidin. En dosjustering kan krävas.

Försiktighet ska därför tillämpas vid samtidig behandling med CYP2C19 hämmare (t.ex. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. En minskning av escitalopramdosen kan vara nödvändig baserat på monitorering av biverkningar under samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Escitaloprams effekter på andra läkemedels farmakokinetik

Escitalopram är en hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet rekommenderas när escitalopram kombineras med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym och har ett smalt terapeutiskt index t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (vid hjärtsviktsbehandling) eller vissa CNS aktiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. antidepressiva som desipramin, klomipramin och nortriptylin eller neuroleptika som risperidon, tioridazin och haloperidol. En dosjustering kan krävas.

Samtidig administrering med desipramin eller metoprolol resulterade i båda fall i en fördubbling av plasmanivåerna av dessa båda CYP2D6 substrat.

In vitro studier har visat att escitalopram också kan ge en svag hämning av CYP2C19. Försiktighet rekommenderas vid intag av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade kliniska data avseende exponering med escitalopram under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Escitalopram ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande av risk/nyttaförhållandet.

Nyfödda ska observeras om modern använt escitalopram sent under graviditet, särskilt i tredje trimestern. Abrupt avbrytande ska undvikas under graviditet.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt SSRI/SNRI sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, diarré, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade

riskerna var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Amning

Det kan förväntas att escitalopram utsöndras i bröstmjolk. Följaktligen rekommenderas inte amning under behandlingen.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att citalopram kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om det är visat att escitalopram inte påverkar intellektuella funktioner eller psykomotorisk förmåga kan varje psykoaktivt läkemedel påverka omdöme och färdigheter. Patienterna ska göras uppmärksamma på den möjliga risken att deras förmåga att köra bil och handha maskiner påverkas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar ses mest frekvent under de första 1-2 behandlingsveckorna och minskar vanligen i svårighetsgrad och i frekvens under fortsatt behandling.

Förteckning över biverkningar i tabellform

Biverkningar som är kända för SSRI och som även rapporterats för escitalopram, antingen i placebokontrollerade kliniska studier eller via spontanrapportering efter marknadsintroduktion, listas nedan efter organklass och frekvens.

Frekvenserna är tagna från kliniska prövningar; de är inte placebo-korrigerade. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat ADH-insöndring, hyperprolaktinemi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, ökad aptit, viktökning
	Mindre vanliga	Viktminskning
	Ingen känd frekvens	Hyponatremi, anorexi ¹
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest, rastlöshet, onormala drömmar, minskad libido Kvinnor: anorgasmi
	Mindre vanliga	Bruxism, agitation, nervositet, panikattacker, konfusions-tillstånd

	Sällsynta	Aggression, depersonalisation, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Mani, suicidtankar, suicidalt beteende ²
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Insomnia, somnolens, yrsel, parestesi, tremor
	Mindre vanliga	Smakförändringar, sömnstörningar, synkope
	Sällsynta	Serotonergt syndrom
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi, koordinations-svårigheter, konvulsion, psykomotorisk rastlöshet/akatisi ¹
Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis, synstörningar
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi
	Sällsynta	Bradykardi
	Ingen känd frekvens	Elektrokardiogram QT förlängning. Ventrikulär arytm i inklusive Torsade de Pointes.
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum	Vanliga	Sinuit, gäspning
	Mindre vanliga	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré, förstoppning, kräkning, muntorrhet
	Mindre vanliga	Gastrointestinal hemorragia (inklusive rektal hemorragia)
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit, onormala leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ökad svettning
	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, utslag, pruritus
	Ingen känd frekvens	Ekkymoser, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Män: ejakulationsstörning, impotens
	Mindre vanliga	Kvinnor: metrorragi, menorragi
	Ingen känd frekvens	Galaktorré, postpartum-blödning ³ Män: priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning, feber
	Mindre vanliga	Ödem

¹ Dessa händelser har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI.

² Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med escitalopram eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

³Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

QT-förlängning

Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytmi inklusive Torsade de Pointes har rapporterats efter lansering, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 och 5.1).

Klasseffekter

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Avbrytande av SSRI/SNRI (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de oftast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom milda till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med escitalopram ska avslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet

Erfarenhet av överdosering med escitalopram är begränsad och i många fall är samtidig överdos av andra läkemedel inblandad. I en majoritet av fallen har milda eller inga symtom rapporterats. Dödsfall efter överdosering av enbart escitalopram har sällan rapporterats. I en majoritet av fallen har överdosering av andra läkemedel varit inblandade. Doser mellan 400 och 800 mg av enbart escitalopram har intagits utan allvarliga symtom.

Symtom

Symtom vid rapporterad överdosering med escitalopram inkluderar symtom främst relaterade till det centrala nervsystemet (från yrsel, tremor och agitation till sällsynta fall med serotonergt syndrom, konvulsion och koma), magtarmkanalen (illamående/kräkningar) och hjärt-kärlsystemet (hypotoni, takykardi, QT-intervallförlängning och arytmi) samt elektrolyt-/vätskebalansrubbning (hypokalemi, hyponatremi).

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Fria luftvägar ska etableras, adekvat syresättning och andningsfunktion säkerställas. Ventrikelsköljning och användning av medicinskt kol bör övervägas. Ventrikelsköljning ska genomföras så snart som möjligt efter tablettintag. Övervakning av kardiella och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symtomatisk behandling. Vid överdos

rekommenderas EKG-övervakning av patienter med kronisk hjärtsvikt/bradyarytmi och hos patienter som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller hos patienter med metaboliska rubbningar, t.ex. nedsatt leverfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare.
ATC-kod: N06AB10

Verkningsmekanism

Escitalopram är en selektiv hämmare av serotonin (5HT)-återupptag med hög affinitet till det primära bindningsstället. Den binder också till ett allosteriskt bindningsställe på serotonintransportören, med 1000 gånger lägre affinitet.

Escitalopram har ingen eller ringa affinitet för en rad receptorer inklusive 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ och D₂ receptorer, alfa₁-, alfa₂- och beta-receptorer, histamin H₁, muskarina kolinerga, bensodiazepin och opioidreceptorer.

Hämningen av 5HT-återupptaget är den sannolika mekanismen, som förklarar escitaloprams farmakologiska och kliniska effekter.

Farmakodynamisk effekt

I en dubbelblind, placebokontrollerad EKG-studie hos friska individer var ändringen i QTc-tid (Fridericia-korrigerad) från baslinjen 4,3 ms (90 % CI: 2,2, 6,4) för dosen 10 mg/dag, och 10,7 ms (90 % CI: 8,6, 12,8) för dosen 30 mg/dag (högre dos än vad som rekommenderas) (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

Klinisk effekt

Egentlig depression

Escitalopram har visats vara effektivt vid akut behandling av egentliga depressioner i tre av fyra dubbel-blinda, placebo-kontrollerade korttids-studier (8 veckor). I en långtids-studie avseende förhindrande av återfall randomiserades 274 patienter, som tidigare svarat på en initial 8-veckors öppen behandlingsperiod med escitalopram 10 eller 20 mg/dag, till fortsatt behandling med samma dos escitalopram eller till placebo, i upp till 36 veckor. Hos patienter som erhållit fortsatt behandling med escitalopram var tiden till återfall under de följande 36 veckorna signifikant längre än för de som erhållit placebo.

Social fobi

Escitalopram var effektivt i tre korttidsstudier (12 veckor). Hos patienter som svarat på behandling, var escitalopram även effektivt i en 6-månaders studie av återfallsförebyggande effekt vid social fobi. I en 24-veckors ”dose-finding”-studie har effekt kunnat visas av 5, 10 och 20 mg escitalopram.

Generaliserade ångestillstånd

Escitalopram i doser av 10 och 20 mg/dag var effektivt i fyra av fyra placebo-kontrollerade studier. I poolade data från tre studier med liknande design, vilka omfattade 421 escitaloprambehandlade patienter och 419 placebobehandlade patienter, var det 47,5 % respektive 28,9 % som svarade på behandlingen och 37,1 % och 20,8 %, uppnådde remission. Kvarstående effekt sågs från vecka 1. Bibehållande effekt av escitalopram 20 mg/dag visades i en 24 till 76 veckors randomiserad underhållsstudie hos 373 patienter som initialt svarat på behandling i en öppen 12-veckors studie.

Tvångssyndrom

I en randomiserad, dubbel-blind, klinisk studie, observerades en skillnad med escitalopram 20 mg/dag jämfört med placebo avseende det totala Y-BOCS värdet efter 12 veckors behandling. Efter 24 veckor var både escitalopram 10 och 20 mg/dag överlägset placebo.

Förhindrande av återfall påvisades för escitalopram 10 och 20 mg/dag hos patienter som svarade på escitalopram i en studie där patienterna först behandlades öppet med escitalopram under 16 veckor och sedan gick in i en 24-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad period.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen är nästan fullständig och oberoende av samtidigt födointag (medelvärdet för tid till maximal koncentration (medel T_{max}) är 4 timmar vid upprepad dosering). Den absoluta biotillgängligheten för escitalopram kan förväntas vara cirka 80 % i likhet med racemiskt citalopram.

Distribution

Distributionsvolymen ($V_{d\beta}/F$) efter peroral administrering är ca 12-26 l/kg. Plasmaproteinbindningen är under 80 % för escitalopram och dess huvudmetaboliter.

Metabolism

Escitalopram metaboliseras i levern till en demetylerad och en didemetylerad metabolit. Dessa två metaboliter är farmakologiskt aktiva. Alternativ väg är oxidation av kvävegruppen till en N-oxid metabolit. Både moderssubstans och metaboliter utsöndras delvis som glukuronider. Efter upprepad dosering är koncentrationen av demetylerad och didemetylerad metabolit vanligen 28-31 % respektive < 5 % av escitalopram-koncentrationen. Biotransformering av escitalopram till den demetylerade metaboliten katalyseras främst av CYP2C19. Visst bidrag är möjligt från enzymerna CYP3A4 och CYP2D6.

Elimination

Elimineringshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) efter upprepad dosering är ca 30 timmar och oral plasmaclearance (Cl_{oral}) 0,6 l/min. Huvudmetaboliterna har markant längre halveringstid. Escitalopram och huvudmetaboliterna eliminerar såväl via levern (metabolism) som renalt och den övervägande delen utsöndras som metaboliter i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Escitaloprams kinetik är linjär. Steady state plasmanivåer nås inom ca 1 vecka. Medelkoncentrationer i steady-state på 50 nmol/l (20-125 nmol/l) uppnås vid en daglig dos av 10 mg.

Äldre patienter (> 65 år)

Escitalopram förefaller elimineras långsammare hos äldre än hos yngre patienter. Den systemiska exponeringen är cirka 50 % högre hos äldre jämfört med unga friska försökspersoner (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh kriterier Criteria A och B), var halveringstiden för escitalopram ungefär dubbelt så lång och exponeringen var ungefär 60 % högre än hos individer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 10-53 ml/min) har en förlängd halveringstid och en liten ökning av exponeringen av racemiskt citalopram observerats. Plasmakoncentrationerna av metaboliterna har ej studerats men kan vara förhöjda (se avsnitt 4.2).

Polymorfism

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 har observerats ha dubbelt så höga plasmakoncentrationer av escitalopram som snabba metaboliserare. Ingen markant förändring i exponeringen sågs i långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ett komplett undersökningsprogram med prekliniska studier har inte genomförts då överbryggande toxikokinetiska och toxikologiska undersökningar i råtta med escitalopram och citalopram visade en liknande profil. All citalopraminformation kan därför extrapoleras till escitalopram.

I jämförande toxikologiska studier i råtta orsakade escitalopram och citalopram hjärtoxicitet, inkluderande kronisk hjärtinsufficiens, efter några veckors behandling med doser som resulterade i allmän toxicitet. Hjärtoxiciteten tycktes korrelera mer till maximala plasmakoncentrationer än till systemisk exponering (AUC).

Maximala plasmakoncentrationer vid noll-effekt-nivå överskred (8-faldigt) nivåerna vid klinisk användning, medan AUC för escitalopram endast var 3-4 gånger högre än exponeringen vid klinisk användning. För citalopram var AUC för S-enantiomeren 6-7 gånger högre än exponering vid klinisk användning. Dessa fynd är troligen relaterade till en överdriven påverkan på biogena aminer, d.v.s. sekundära till de primära farmakologiska effekterna, vilket resulterar i hemodynamiska effekter (minskning av koronarblodflöde) och ischemi. Den exakta mekanismen för den kardiotoxiska effekten i råtta är inte känd. Klinisk erfarenhet med citalopram, och kliniska studier med escitalopram, tyder inte på att dessa observationer har någon klinisk korrelation.

Med citalopram och escitalopram har ökade halter av fosfolipider observerats i viss vävnad, t.ex. lunga, bitestiklar och lever efter en längre tids behandling av råtta. Fynden i bitestiklar och lever observerades vid exponering motsvarande den i människa. Effekten är reversibel vid utsättning av behandlingen. Ackumulering av fosfolipider (fosfolipidos) i djur har observerats i samband med många katjon-amfofila läkemedel. Det är inte känt om detta har någon signifikant relevans för människa.

I studie av toxikologiska effekter på fosterutveckling i råtta observerades embryotoxiska effekter (minskad fostervikt och en reversibel försening av benbildning) vid en exponering (mätt som AUC) överstigande exponeringen i klinisk användning. Ingen ökad frekvens av missbildningar observerades. En pre- och postnatal studie visade minskad överlevnad under digivningsperioden vid exponering uttryckt som AUC i nivåer över dem som ses vid klinisk användning.

Data från djurstudier har visat att citalopram inducerar en minskning i fertilitetsindex och graviditetsindex, minskning i antalet implantationer och påverkar spermakvaliteten vid exponering som är större än vad människa exponeras för.

Det finns inga djurdata gällande denna aspekt för escitalopram.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Krospovidon

Povidon K30

Cellulosa, mikrokristallin

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Hypromellos 6cP (E464)

Titandioxid (E171)

Laktosmonohydrat

Makrogol 3000

Triacetin

Svart färg:

Shellac (E904)

Järnoxid, svart (E172)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 filmdragerade tabletter i blister (OPA/Al/PVC–Al), i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 31540

10 mg: 31541

15 mg: 31542

20 mg: 31543

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.03.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 24.01.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.9.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.