

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escitalopram Sandoz 5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Escitalopram Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti
Escitalopram Sandoz 15 mg kalvopäällysteinen tabletti
Escitalopram Sandoz 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 5 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 65,07 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 10 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 86,67 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 15 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 130,01 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 20 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 173,34 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Escitalopram Sandoz 5 mg: Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5,7–6,3 mm.

Escitalopram Sandoz 10 mg: Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella jakourre ja jonka pituus on 7,7–8,3 mm ja leveys 5,2–5,8 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Escitalopram Sandoz 15 mg: Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa molemmilla puolilla kaksi jakourretta ja jonka pituus on 12,7–13,3 mm ja leveys 4,7–5,3 mm. Tabletti voidaan jakaa kolmeen yhtä suureen annokseen.

Escitalopram Sandoz 20 mg: Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jossa molemmilla puolilla ristinmuotoinen jakourre ja jonka halkaisija on 9,2–9,8 mm. Tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.

Paniikkihäiriön ja siihen 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 vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

Vakavat masennustilat

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

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

Paniikkihäiriön ja siihen 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.

Paniikkihäiriön hoito saavuttaa täyden tehonsa noin kolmen kuukauden kuluttua. Hoito kestää useita kuukausia.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Tavallinen annostus on 10 mg kerran päivässä. Tavallisesti 2-4 viikon hoito on tarpeen oireiden lievittämiseksi. Annosta voidaan myöhemmin potilaan yksilöllisen vasteen mukaan joko laskea 5 mg:aan tai nostaa aina 20 mg:aan vuorokaudessa.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on krooninen sairaus, siksi 12 viikon hoitoa suositellaan hoitotuloksen varmistamiseksi. Vasteen saaneiden potilaiden pitkäaikaishoitoa on tutkittu 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ja sitä voidaan harkita yksilöllisesti uudelleen sairastumisen estämiseksi. Potilaan hoitovaste tulee arvioida 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 voidaan nostaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan enintään 20 mg:aan vuorokaudessa.

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

Pakko-oireinen häiriö

Aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan nostaa korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Koska pakko-oireinen häiriö on krooninen sairaus, potilaita tulisi hoitaa riittävän kauan oireettomuuden varmistamiseksi.

Hoidon hyödyt ja annostelu tulee arvioida uudelleen säännöllisin välein (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät (> 65 v)

Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa 10 mg:aan vuorokaudessa (katso kohta 5.2).

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

Pediatriset potilaat (< 18 v)

Escitalopram Sandozia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on aiheellista noudattaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa käyttää 5 mg/vrk aloitusannoksia ensimmäisten kahden hoitoviikon ajan. Annosta voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Varovaisuutta on noudatettava ja annos titrattava erityisen varovasti, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Hidas CYP2C19-metabolia

Jos potilaan tiedetään olevan hidas CYP2C19-metaboloija, on suositeltavaa käyttää 5 mg/vrk aloitusannoksia ensimmäisten kahden hoitoviikon ajan. Annosta voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.2).

Hoidon lopetusoireet

Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää. Essitalopraamihoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä vähitellen vähintään 1–2 viikon kuluessa lopetusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilaalle kehittyy sietämättömiä oireita annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen yhteydessä, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiempaan annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta aiempaa hitaammin.

Escitalopram Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Jaettava tabletti mahdollistaa joustavan annostelun. Jos potilas ei kuitenkaan saa jaettua tablettia asianmukaisesti, suositellaan käytettäväksi matalampaa annosvahvuutta.

Antotapa

Escitalopram Sandoz annostellaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito epäselektiivisillä, irreversiibeillä monoamiinioksidaasin estäjillä eli MAO:n estäjillä on vasta-aiheista serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi. Oireyhtymän piirteitä ovat mm. agitaatio, vapina ja ruumiinlämmön kohoaminen (ks. kohta 4.5).

Essitalopraamin käyttö yhdessä reversiibelien MAO-A:n estäjien (esim. moklobemidin) tai epäselektiivisen reversiibelin MAO:n estäjä linetsolidin kanssa on vasta-aiheista serotoniinioireyhtymän riskin 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 (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat varoitukset ja varotoimet koskevat selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien eli SSRI-lääkkeiden lääkeryhmää.

Pediatriset potilaat

Essitalopraamia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa masennuslääkkeitä saaneilla pediatrisilla potilailla todettiin itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (lähinnä aggressiivisuutta, vastustamiskäytöstä ja vihaa) useammin kuin lumelääkettä saaneilla. Jos kliinisen tarpeen perusteella hoitopäätös kuitenkin tehdään, potilasta pitää seurata huolellisesti itsemurhaoireiden ilmenemisen varalta. Pitkän aikavälin turvallisuustietoja valmistajien vaikutuksesta pediatristen potilaiden kasvuun, kypsyymiseen, kognitiiviseen kehitykseen ja käytöksen kehitykseen ei myöskään ole saatavilla.

Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Paniikkihäiriöpotilaiden ahdistuneisuus saattaa lisääntyä masennuslääkehoidon alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio lievittyy yleensä kahden viikon sisällä hoitoa jatkettaessa. Paradoksaalisen ahdistuneisuuden välttämiseksi kannattaa käyttää alkuun pieniä annoksia (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.

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.

Mania

SSRI-lääkkeiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin ollut maniaa/hypomaniaa. SSRI-lääkitys on lopetettava, jos potilaalla alkaa maaninen vaihe.

Diabetes

Diabeetikoilla SSRI-lääkitys saattaa aiheuttaa hoitotasapainon muutoksia (hypoglykemiaa tai hyperglykemiaa). Insuliinin ja/tai oraalisien diabeteslääkkeiden annosta 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 psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin Escitalopram Sandozia 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, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia / psykomotorinen levottomuus

SSRI-/SNRI-lääkkeiden käyttöön on liittynyt akatisia, jonka tyypillisenä oireena on subjektiivisesti epämiellyttävä tai häiritsevä levottomuus ja liikkumisen tarve sekä usein myös kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan. Näitä oireita esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Annoksen suurentaminen voi olla haitallista, jos potilaalle kehittyy näitä oireita.

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-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu poikkeavaa ihoverenvuotoa kuten mustelmia ja purppuraa. Varovaisuutta on syytä noudattaa SSRI-lääkkeitä saavien potilaiden kohdalla, etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja tai tunnetusti verihutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. epätyypilliset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo, NSAID-tulehduskipulääkkeet, tiklopidiini ja dipyridamoli) tai jos potilaalla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8).

Sähköhoito (ECT)

SSRI-lääkkeiden ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä on vain vähän kliinistä kokemusta, joten varovaisuutta on syytä noudattaa.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos essitalopraamia käytetään samanaikaisesti serotonergisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin tai tryptofaanin kanssa.

SSRI-lääkkeitä ja serotonergisia lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu serotoniinioireyhtymää. Sen yhteydessä voi esiintyä samanaikaisesti useita eri oireita, esim. agitaatiota, vapinaa, myoklonusta ja hypertermiaa. Jos näitä oireita esiintyy, SSRI-lääkkeen ja serotonergisen lääkevalmisteen käyttö tulee lopettaa välittömästi, ja oireenmukainen hoito tulee aloittaa.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen (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 noin 25 %:lla essitalopraamihoitoa saaneista potilaista esiintyi haittapahtumia hoidon lopettamisen yhteydessä. Lumeryhmässä vastaava osuus oli 15 %.

Lopettamiseen liittyvien oireiden esiintyminen voi riippua monesta tekijästä, kuten hoidon kestosta ja käytetystä annoksesta sekä siitä, kuinka nopeasti annosta pienennetään. Huimaus, tuntohäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio 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 mutta saattavat joillakin potilailla olla vaikeita. Niitä esiintyy yleensä ensimmäisinä päivinä hoidon lopettamisen jälkeen, mutta erittäin harvinaisissa tapauksissa tällaisia oireita on ilmoitettu myös potilailla, jotka olivat vahingossa jättäneet annoksen väliin.

Nämä oireet menevät yleensä ohi itsestään ja häviävät useimmiten 2 viikon kuluessa, mutta joillakin potilailla ne voivat kestää pitkäänkin (2–3 kk tai kauemmin). Tästä syystä essitalopraamihoito tulisi lopettaa pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana potilaan tarpeiden mukaan (ks. ”Hoidon lopetusoireet”, kohta 4.2).

Sepelvaltimotauti

Kliinistä kokemusta on rajallisesti, joten sepelvaltimotautia sairastavilla on hyvä noudattaa varovaisuutta (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 kääntyvien kärkien takykardia) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia, aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (katso 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, pitää 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 kammiokulmanahtautumista, joka voi aiheuttaa silmänpaineen nousua ja ahdaskulmaglaukoomaa, erityisesti riskipotilailla. Sen vuoksi essitalopraamia on käytettävä varoen potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

Escitalopram Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät:

Irreversiibelit epäselektiiviset MAO:n estäjät

Vakavia reaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin monoamiinioksidaasin estäjän eli MAO:n estäjän kanssa, sekä potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-hoidon ja siirtyneet hoitoon tällaisella MAO:n estäjällä (ks. kohta 4.3). Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Essitalopraamin käyttö yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin MAO:n estäjän kanssa on vasta-aiheista. Essitalopraamin käyttö voidaan aloittaa 14 päivää irreversiibelin MAO:n estäjähoidon päättymisen jälkeen. Essitalopraamihoitoon päättymisen jälkeen tulee kulua vähintään 7 päivää ennen hoidon aloittamista epäselektiivisellä, irreversiibelillä MAO:n estäjällä.

Reversiibelit, selektiiviset MAO-A:n estäjät (moklobemidi)

Serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi essitalopraamin käyttö yhdessä MAO-A:n estäjän (kuten moklobemidin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, se tulee aloittaa pienimmällä suositeltavalla annostuksella, ja kliinisen seurannan tulee olla tavanomaista tiiviimpää.

Reversiibelit, epäselektiiviset MAO:n estäjät (linetsolidi)

Linetsolidi (antibiootti) on reversiibeli, epäselektiivinen MAO-estäjä, eikä sitä saa antaa essitalopraamihoitoa käyttäville potilaille. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, se tulee aloittaa pienimmillä suositeltavilla annostuksilla, ja kliinisen seurannan tulee olla tiivistä (ks. kohta 4.3).

Irreversiibelit, selektiiviset MAO-B:n estäjät (selegiliini)

Selegiliinin (irreversiibeli MAO-B:n estäjä) samanaikaisen käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi. Enintään 10 mg/vrk selegiliiniannoksia on käytetty turvallisesti yhdessä 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, mitsolastiini), jne., on vasta-aiheista.

Varotoimia vaativat yhdistelmät:

Serotonergiset lääkevalmisteet

Muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (esim. tramadolin, sumatriptaanan tai muiden triptaanien) samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään.

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos samanaikaisesti käytetään jotakin muuta lääkevalmistetta, joka saattaa alentaa kouristuskynnystä (esim. masennuslääkkeet [trisykliset masennuslääkkeet, SSRI-lääkkeet], psykoosilääkkeet [fentiatsiinit, tioksanteenit ja butyrofenonit], meflokiini, bupropioni ja tramadoli).

Litium, tryptofaani

SSRI-lääkkeiden ja litiumin tai tryptofaanin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikutusten tehostumista, joten SSRI-lääkkeiden ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Mäkikuisma

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

Verenvuoto

Essitalopraamin ja oraalisten antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi johtaa antikoagulantin vaikutusten muuttumiseen. Oraalista antikoagulanttihoitoa käyttävien potilaiden hyytymisarvoja tulee seurata huolellisesti essitalopraamihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Essitalopraamilla ja alkoholilla ei todennäköisesti ole farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Hoidon aikana on kuitenkin hyvä välttää alkoholin käyttöä, kuten muitakin psyykenlääkkeitä käytettäessä.

Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkkeet

Varovaisuutta tulee noudattaa hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavien lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä, koska hypokalemia/hypomagnesemia lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus essitalopraamin farmakokinetiikkaan

Essitalopraamin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP2C19-välitteisesti. Myös CYP3A4 ja CYP2D6 voivat vähäisessä määrin osallistua essitalopraamin metaboliaan. Päämetaboliitin, S-DCT:n (demetyloitunut essitalopraami), metabolia vaikuttaa olevan osittain CYP2D6-välitteistä.

Essitalopraamin ja omepratsolin (CYP2C19:n estäjä; 30 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi plasman essitalopraamipitoisuuksia kohtalaisesti (noin 50 %).

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

Varovaisuutta on siis noudatettava, jos valmistetta käytetään yhdessä CYP2C19:n estäjien (esim. omepratsoli, esomepratsoli, flukonatsoli, fluvoksamiini, lansopratsoli, tiklopidiini) tai simetidiinin kanssa. Essitalopraamiannosta voidaan joutua pienentämään samanaikaisen käytön aikana esiintyvien haittavaikutusten perusteella (ks. kohta 4.4).

Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Essitalopraami estää CYP2D6-entsyymin toimintaa. Varovaisuutta on noudatettava, jos essitalopraamia käytetään yhdessä jonkin sellaisen lääkevalmisteen kanssa, joka metaboloituu pääasiassa tämän entsyymin välityksellä ja jonka terapeuttinen leveys on pieni (esim. flekainidi, propafenoni ja metoprololi [sydämen vajaatoimintaa hoidettaessa]), tai tiettyjen keskushermostoon vaikuttavien, lähinnä CYP2D6-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (esim. masennuslääkkeet kuten desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini tai psykoosilääkkeet kuten risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli). Annostusmuutokset voivat olla tarpeen.

Essitalopraamin samanaikainen käyttö desipramiinin tai metoprololin (CYP2D6-substraatteja) kanssa johti molemmissa tapauksissa näiden lääkkeiden pitoisuuksien kaksinkertaistumiseen plasmassa. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että essitalopraami saattaa myös olla heikko CYP2C19:n estäjä.

Varovaisuutta on hyvä noudattaa, jos samanaikaisesti käytetään CYP2C19-välitteisesti metaboloituvia lääkevalmisteita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Essitalopraamin käytöstä raskauden aikana on vain rajallisesti kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Escitalopram Sandozia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja silloinkin vain huolellisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

Jos äiti jatkaa Escitalopram Sandozin käyttöä vielä raskauden loppuvaiheessa (etenkin viimeisen raskauskolmanneksen aikana), vastasyntyneen vointia tulee seurata. Hoidon äkillistä lopettamista raskauden aikana tulee välttää.

Vastasyntyneillä, joiden äiti on käyttänyt SSRI-/SNRI-lääkettä loppuraskauden aikana, voi esiintyä seuraavia oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, hengityskatkokset, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön epävakaus, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, heijasteiden vilkastuminen, vapina, hermostuneisuus, ärtyisyys, letargia, jatkuva itku, uneliaisuus ja univaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai lääkkeen lopetusoireista. Valtaosassa tapauksista komplikaatiot alkavat heti tai pian (alle 24 h) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuvaiheessa, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN tapausta 1000 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

Essitalopraami erittyi todennäköisesti ihmisen maitoon. Näin ollen imetys ei ole suositeltavaa hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (katso kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiilitettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy useimmin ensimmäisen tai toisen hoitoviikon aikana. Yleensä niiden voimakkuus ja esiintymistiheys pienenevät, kun hoitoa jatketaan.

Haittavaikutustaulukko

SSRI-lääkkeitä käytettäessä tunnetusti esiintyvät ja myös essitalopraamin yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu joko lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tai spontaanisti

valmisteen markkinoille tulon jälkeen, luetellaan alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina.

Esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, eikä niitä ole korjattu lumeryhmän tietojen mukaan.

Esiintymistiheyden määritelmät ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleiset	Ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun voimistuminen, painon nousu
	Melko harvinaiset	Painon lasku
	Tuntematon	Hyponatremia, anoreksia ¹
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Ahdistuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet, libidon heikkeneminen Naisilla: anorgasmia
	Melko harvinaiset	Bruksismi, agitaatio, hermostuneisuus, paniikkikohtaus, sekavuustila
	Harvinaiset	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat
	Tuntematon	Mania, itsemurha-ajatukset, itsemurhakäyttäytyminen ²
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina
	Melko harvinaiset	Makuaistin häiriö, unihäiriö, pyörtyminen
	Harvinaiset	Serotoniinioreyhtymä
	Tuntematon	Dyskinesia, liikehäiriö, kouristus, psykomotorinen levottomuus / akatisia ¹
Silmät	Melko harvinaiset	Mydriaasi, näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Takykardia
	Harvinaiset	Bradykardia
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen EKG:ssä, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Sinuiitti, haukottelu
	Melko harvinaiset	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi
	Yleiset	Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen
	Melko harvinaiset	Maha- tai suolistoverenvuodot (myös peräsuolella)
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksatulehdus, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, hiustenlähtö, ihottuma, kutina
	Tuntematon	Ekkymoosi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Miehillä: ejakulaatiohäiriö, impotenssi

	Melko harvinaiset	Naisilla: metrorragia, menorragia
	Tuntematon	Galaktorrea Miehillä: priapismi Synnytyksen jälkeinen verenvuoto ³
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Uupumus, kuume
	Melko harvinaiset	Turvotus

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

² Itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä on ilmoitettu essitalopraamihoidon aikana ja 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 pidentyminen

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 (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Luokakohtaiset vaikutukset

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

Oireet lääkitystä lopetettaessa

SSRI- ja SNRI-lääkehoidon lopettaminen (etenkin äkillinen lopettaminen) aiheuttaa usein lopetusoireita. Yleisimmoin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, tuntohäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskutuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, tunteiden ailahtelevuus, ärtyisyys ja näköhäiriöt. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä ja menevät itsestään ohi, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Tästä syystä on suositeltavaa lopettaa essitalopraamihoidon pienentämällä annosta vähitellen, kun hoito ei enää ole tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Toksisuus

Essitalopraamin yliannostuksesta on vain rajallisesti kliinistä tietoa, ja monissa tapauksissa henkilö otti samanaikaisesti yliannoksen myös muita lääkkeitä. Valtaosassa tapauksista ilmoitettiin vain lieviä oireita tai ei lainkaan oireita. Kuolemaan johtaneissa essitalopraamin yliannostustapauksissa oli harvoin kyse pelkän essitalopraamin yliannostuksesta; valtaosassa tapauksista henkilö oli ottanut samanaikaisesti yliannoksen myös muita lääkkeitä. Pelkkä essitalopraami 400–800 mg annoksina ei ole aiheuttanut vaikeita oireita.

Oireet

Essitalopraamin yliannostuksen yhteydessä ilmoitetut oireet ovat olleet lähinnä keskushermosto-oireita (jotka vaihtelivat huimauksesta, vapinasta ja agitaatiosta harvinaisiin serotoniinireyhtymätapauksiin, kouristuksiin ja koomaan), ruoansulatuselimistön oireita (pahoinvointi/oksentelu), sydän- ja verisuonisto-oireita (hypotensio, takykardia, QT-ajan piteneminen ja rytmihäiriöt) ja elektrolyytti- tai nestetasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia).

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei ole. Ilmatiet tulee varmistaa ja pitää auki, ja riittävästä hapensaannista ja ventilaatiosta on huolehdittava. Mahahuuhtelua ja lääkehöylän antoa tulee harkita. Jos lääke on otettu suun kautta, mahahuuhtelu tulee tehdä mahdollisimman pian. Sydämen toiminnan ja vitaalitoimintojen seuranta sekä yleinen oireenmukainen tukihoido on suositeltavaa.

Yliannostapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvalyöntisyyttä, 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: masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät
ATC-koodi: N06AB10

Vaikutusmekanismi

Essitalopraami on selektiivinen serotoniinin (5-HT) takaisinoton estäjä, joka hakeutuu suurella affiniteetilla ensisijaiseen sitoutumiskohtaan. Se sitoutuu myös serotoniinin kuljettajaproteiinin allosteriseen kohtaan, jolloin sen affiniteetti on 1 000 kertaa pienempi.

Essitalopraamilla ei ole affiniteettia tai on vain vähäistä affiniteettia muihin reseptoreihin, joita ovat mm. 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- ja D₂-reseptorit, α₁-, α₂- ja β-adrenoreseptorit, H₁-histamiinireseptorit, muskariinireseptorit, kolinergiset reseptorit ja bentsodiatsepiini- ja opioidireseptorit.

5-HT:n takaisinoton esto on todennäköisesti ainoa essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset selittävä vaikutusmekanismi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden tutkittavien EKG:ssä 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) hoitoannoksia suuremmalla 30 mg:n päiväannoksella (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Kliininen teho

Masennustilojen hoito

Essitalopraamin teho vakavien masennustilojen akuuttihoitossa on osoitettu kolmessa neljästä lyhytkestoisesta (8 viikkoa) lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta. 274 potilasta, jotka saivat vasteen alkuvaiheen avoimessa 8 viikkoa kestäneessä essitalopraami hoidossa (10 tai 20 mg/vrk), jatkoivat satunnaistetusti samalla essitalopraami annostuksella tai lumelääkkeellä pisimmillään 36 viikkoa. Tässä taudin uusiutumisen estoa arvioivassa jatkotutkimuksessa essitalopraamia saaneilla potilailla taudin uusiutuminen oli merkittävästi alhaisempi lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Essitalopraami oli tehokas kolmessa lyhytaikaisessa tutkimuksessa (12 viikkoa) ja vasteen saaneiden potilaiden 6 kuukautta kestäneessä sairauden uusiutumisen estoa selvittäneessä tutkimuksessa. Annostasoa selvittäneessä 24 viikon tutkimuksessa 5, 10 ja 20 mg essitalopraamia osoittautui tehokkaaksi.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

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

Kolmessa asetelmaltaan samanlaisessa tutkimuksessa verrattiin 421 essitalopraamilla ja 419 plasebolla hoidettua potilasta. 47.5 % essitalopraamia saaneista potilaista ja 28.9 % plaseboa saaneista potilaista reagoi hoitoon. 37.1 %:lla essitalopraamia saaneista potilaista ja 20.8 %:lla plaseboa 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 ensimmäisen 12 viikon aikana.

Pakko-oireinen häiriö

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa essitalopraami annoksella 20 mg/vrk erosi lumelääkkeestä Y-BOCS-asteikolla arvioituna 12 viikon jälkeen. 24 viikon jälkeen molemmat 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 avoimessa 16 viikkoa kestäneessä essitalopraamihoidossa ja jotka jatkoivat hoitoa tutkimuksen 24 viikon satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa vaiheessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen on lähes täydellistä, eikä ruoan nauttiminen vaikuta siihen. (Maksimipitoisuuksien saavuttamiseen keskimäärin kuluva aika (keskimääräinen T_{max} -aika) on toistuvan annostelun yhteydessä 4 tuntia.) Essitalopraamin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on oletettavasti noin 80 %, kuten raseemista sitalopraamiakin käytettäessä.

Jakautuminen

Suun kautta otettuna lääkkeen näennäinen jakautumistilavuus ($V_{d,\beta}/F$) on noin 12–26 l/kg. Essitalopraami ja sen tärkeimmät metaboliitit sitoutuvat alle 80-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Essitalopraami metaboloituu maksassa demetyloituneeksi ja didemetyloituneeksi metaboliitiksi. Molemmat ovat farmakologisesti aktiivisia. Vaihtoehtoisesti tyyppi voi hapettua, jolloin muodostuu N-oksidi metaboliitti. Sekä kanta-aine että metaboliitit eliminoituvat osittain glukuronidien muodossa. Toistuvien annosten jälkeen demetyylimetaboliitin pitoisuus on keskimäärin 28–31 % ja didemetyylimetaboliitin < 5 % essitalopraamipitoisuudesta. Essitalopraami biotransformoituu demetyylimetaboliitiksi lähinnä CYP2C19-välitteisesti. Myös CYP3A4 ja CYP2D6 saattavat osallistua tapahtumaan.

Eliminaatio

Toistuvan annostelun yhteydessä eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on noin 30 tuntia ja oraalisen annostelun jälkeinen puhdistuma plasmasta (Cl_{oral}) noin 0,6 l/min. Tärkeimpien metaboliittien puoliintumisaika on huomattavasti pidempi. Essitalopraami ja sen tärkeimmät metaboliitit eliminoituvat oletettavasti sekä maksan (metabolian) että munuaisten kautta, ja valtaosa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan.

Lineaarisuus

Farmakokineetiikka on lineaarinen. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan noin 1 viikossa. 10 mg vuorokausiannoksella saavutettavat vakaan tilan keskipitoisuudet ovat 50 nmol/l (vaihteluväli 20–125 nmol/l).

Iäkkäät (> 65 v)

Essitalopraami eliminoiduu iäkkäiden potilaiden elimistöstä nuorempia hitaammin. Systeeminen altistus (AUC) on iäkkäillä henkilöillä noin 50 % suurempi kuin nuorilla, terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Potilaalla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-kriteerit A ja B), essitalopraamin puoliintumisaika oli noin kaksinkertainen ja altistus noin 60 % suurempi kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Raseemista sitalopraamia käytettäessä puoliintumisaika on todettu pitenevän ja altistuksen suurenevan jossakin määrin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 10–53 ml/min). Metaboliittien pitoisuuksia plasmassa ei ole tutkittu, mutta ne saattavat olla koholla (ks. kohta 4.2).

Polymorfismi

On todettu, että hitailla CYP2C19-metaboloijilla essitalopraamin pitoisuudet plasmassa ovat kaksinkertaiset verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla altistuksessa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Essitalopraamilla ei tehty kaikkia tavanomaisia prekliinisiä tutkimuksia, sillä rotalla tehdyt vertailevat toksikokineettiset ja toksikologiset tutkimukset osoittivat essitalopraamin toksikokineettisen ja toksikologisen profiilin olevan sitalopraamin kaltainen. Näin ollen kaikki sitalopraamia koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida koskemaan myös essitalopraamia.

Rotalla tehdyissä vertailevissa toksikologisissa tutkimuksissa essitalopraami ja sitalopraami aiheuttivat muutaman viikon hoidon jälkeen sydäntoksisuutta (mm. kongestiivista sydämen vajaatoimintaa), kun eläimille annettiin yleisluontoista toksisuutta aiheuttavia annostuksia. Sydäntoksisuus vaikutti korreloivan pikemminkin plasman huippupitoisuuksien kuin systeemisen altistuksen (AUC) kanssa. Vaikuttamattomalla tasolla plasman huippupitoisuudet olivat suurempia (8-kertaisia) kuin kliinisessä käytössä, kun taas essitalopraamin AUC oli vain 3–4 kertaa suurempi kuin kliinisessä käytössä. Sitalopraamin S-enantiomeerin AUC-arvot olivat 6–7 kertaa suurempia kuin kliinisessä käytössä saavutettava altistus. Löydökset johtuivat todennäköisesti biogeenisiin amiineihin kohdistuvan vaikutuksen korostumisesta eli hemodynaamikkaan kohdistuvista primaarisista farmakologisista vaikutuksista (sepelvaltimoverenkierron heikkeneminen) ja iskemiasta. Rottien sydäntoksisuuden tarkkaa mekanismia ei kuitenkaan tunneta täysin. Kliiniset kokemukset sitalopraamin käytöstä ja kliinisten tutkimusten kokemukset essitalopraamin käytöstä eivät viittaa siihen, että kliinisessä käytössä esiintyisi vastaavia ilmiöitä.

Pitkäaikaisemman essitalopraami- ja sitalopraamihoidon jälkeen joissakin rotan kudoksissa (esim. keuhkoissa, lisäkiveksissä ja maksassa) on havaittu fosfolipidipitoisuuksien suurenemista. Lisäkiveksissä ja maksassa havaitut löydökset todettiin ihmisen altistusta vastaavilla altistuksilla. Vaikutus korjaantuu hoidon loputtua. Monien kationisten, amfifiilisten lääkkeiden käytön yhteydessä eläimillä on havaittu fosfolipidien kertymistä (fosfolipidoosia). Ei tiedetä, onko ilmiöllä merkitsevää merkitystä ihmisille.

Kehitystoksisuustutkimuksessa rotalla havaittiin alkiotoksisuutta (sikiöiden painon pienenemistä ja luutumisen korjautuvaa viivästymistä) altistustasoilla, jotka olivat AUC-arvoina mitattuna kliinisessä käytössä saavutettavaa altistusta suurempia. Epämuodostumien yleistymistä ei havaittu. Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa todettiin poikasten eloonjäämisprosenttien huonontuvan imetysaikana, kun AUC-arvoina mitatut altistukset olivat kliinisessä käytössä saavutettavaa altistusta suuremmat.

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
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

HDPE-purkki

Kestoaika purkin avaamisen jälkeen:
6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkki

HDPE-purkin avaamisen jälkeen: säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA-Al-PVC-Al-läpipainopakkaus pahvikotelossa

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 200 tai 500 tablettia

HDPE-purkit, joissa PP-kierrekorkki ja kuivausainenappi

28, 30, 56, 60, 98, 100 tai 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5mg: 28835
10mg: 28836
15mg: 28837
20mg: 28838

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.09.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.9.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.06.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller escitalopramoxalat motsvarande 5 mg escitalopram.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 65,07 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller escitalopramoxalat motsvarande 10 mg escitalopram.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 86,67 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller escitalopramoxalat motsvarande 15 mg escitalopram.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 130,01 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller escitalopramoxalat motsvarande 20 mg escitalopram.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 173,34 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Escitalopram Sandoz 5 mg: Vit, rund, filmdragerad tablett, diameter 5,7–6,3 mm.

Escitalopram Sandoz 10 mg: Vit, oval, filmdragerad tablett med en brytskåra på ena sidan, längd 7,7–8,3 mm och bredd 5,2–5,8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Escitalopram Sandoz 15 mg: Vit, oval, filmdragerad tablett med två brytskåror på var sida, längd 12,7–13,3 mm och bredd 4,7–5,3 mm. Tabletten kan delas i tre lika stora doser.

Escitalopram Sandoz 20 mg: Vit, rund, filmdragerad tablett med en korsformad brytskåra på var sida, diameter 9,2–9,8 mm. Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Egentliga depressioner.
Paniksyndrom med eller utan agorafobi.
Social fobi.
Generaliserade ångesttillstånd.

Tvångssyndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Egentliga depressioner

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 ångesttillstånd

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 (> 65 år)

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

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

Pediatrik population (< 18 år)

Escitalopram 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 mild 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 mild 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 av 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.

Escitalopram Sandoz 15 mg filmdragerade tabletter:

Den delbara tabletten möjliggör en flexibel dosering. Om patienten inte kan dela tabletten på ett ändamålsenligt sätt, rekommenderas användning av en tablett med lägre styrka.

Administreringssätt

Escitalopram Sandoz 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 barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar 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 barn och ungdomar 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.

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.

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. Doseringen av insulin och/eller perorala diabetesläkemedel kan behöva ändras.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. 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 Sandoz 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 placebokontrollerade 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. Försiktighet rekommenderas till patienter som tar SSRI, speciellt vid samtidig behandling med perorala antikoagulantia, med läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. atypiska neuroleptika och fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), tiklopidin och dipyramidol) samt till patienter med känd blödningsbenägenhet.

SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumbldning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

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 sumatriptan eller andra triptaner, tramadol och tryptofan.

I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använt SSRI samtidigt med serotonergt verkande läkemedel. 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 avbrytas och symptomatisk 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 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).

Kranskärslsjukdomar

På grund av begränsad klinisk erfarenhet ska försiktighet iakttagas 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.

Glaukom med sluten kammarvinkel (trångvinkelglaukom)

SSRI, däribland escitalopram, kan påverka pupillstorleken och orsaka mydriasis. Denna effekt kan göra kammarvinkeln trängre och därmed öka det intraokulära trycket och orsaka trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Escitalopram ska därför användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom eller med glaukom i anamnesen.

Escitalopram Sandoz innehåller laktos och natrium

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 IA 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, mizolastin) kontraindicerat.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Serotonergt verkande läkemedel

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel (t.ex. tramadol, sumatriptan och andra triptaner) kan leda till serotonergt syndrom.

Läkemedel som sänker kramptröskeln

SSRI kan sänka kramptröskeln. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (t.ex. antidepressiva (tricykliska, SSRI), neuroleptika (fentiaziner, 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 eftersom 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 aktiva metaboliten S-DCT 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).

Effekt av escitalopram 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 Sandoz ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande.

Nyfödda ska observeras om modern använt Escitalopram Sandoz 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, darrningar, 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 risken 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.

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 placebokorrigerade.

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
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, konfusionstillstånd
	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	QT-förlängning i elektrokardiogram, ventrikulär arythmi 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 hemorragi (inklusive rektal hemorragi)
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
Muskuloskeletal 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 Män: priapism Postpartumbldning ³
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).

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

Förlängning av QT-intervallet

Fall med QT-intervallförlängning och ventrikulär arythmi 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 arytm) samt elektrolyt-/vätskebalansrubbing (hypokalemi, hyponatremi).

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Fria luftvägar ska etableras, adekvat syresättning och andningsfunktion säkerställas. Ventrikelskölning och användning av medicinskt kol bör övervägas. Ventrikelskölning ska genomföras så snart som möjligt efter tablettintag. Övervakning av kardiella och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symptomatisk behandling. Vid överdos rekommenderas EKG-övervakning av patienter med kronisk hjärtsvikt/bradyarytm 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 (5-HT)-återupptag med hög affinitet till det primära bindningsstället. Den binder också till ett allosteriskt bindningsställe på serotonintransportören, med 1 000 gånger lägre affinitet.

Escitalopram har ingen eller ringa affinitet för en rad receptorer inklusive 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ och D₂ receptorer, α_1 -, α_2 - och β -receptorer, histamin H₁, muskarina kolinerga, benzodiazepin och opioidreceptorer.

Hämningen av 5-HT-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 den supratherapeutiska dosen 30 mg/dag (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 dubbelblinda, placebokontrollerade korttidsstudier (8 veckor). I en långtidsstudie 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 placebokontrollerade 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, dubbelblind, 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, placebokontrollerad period.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Absorptionen är nästan fullständig och oberoende av samtidigt födointag (medelvärde 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 rascemiskt citalopram.

Distribution

Distributionsvolymen (V_{dβ}/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.

Eliminering

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 elimineras såväl via levern (metabolism) som renalt och den övervägande delen utsöndras som metaboliter i urinen.

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 (> 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 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 metabolisera avseende CYP2C19 har observerats ha dubbelt så höga plasmakoncentrationer av escitalopram som snabba metabolisera. Ingen markant förändring i exponeringen sågs i långsamma metabolisera 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 råttor med escitalopram och citalopram visade en liknande profil. All citalopraminformation kan därför extrapoleras till escitalopram.

I jämförande toxikologiska studier i råttor orsakade escitalopram och citalopram hjärttoxicitet, inkluderande kronisk hjärtinsufficiens, efter några veckors behandling med doser som resulterade i allmän toxicitet. Hjärttoxiciteten 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 råttor 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. Fyndet i bitestiklar och lever observerades vid exponering motsvarande den i människa. Effekten är reversibel vid utsättande 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
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettdragering:

Hypromellos
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

HDPE-burk

Hållbarhet efter öppning av burken:
6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE-burk

Efter öppning av burken: förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-Al-PVC/Al-blistorförpackning i kartong

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 200 och 500 tabletter

HDPE-burkar med PP-skruvlock och torkkapsel

28, 30, 56, 60, 98, 100 och 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 28835
10 mg: 28836
15 mg: 28837
20 mg: 28838

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.09.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 22.09.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.06.2021