

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprallex 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 5 mg (oksalaattina).

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 10 mg (oksalaattina).

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 15 mg (oksalaattina).

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 20 mg (oksalaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: Pyöreä, valkoinen, Ø 6 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EK”.

10 mg: Soikea, valkoinen, jakourteellinen, 8 x 5,5 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka jakourteellisella puolella uurteen kahta puolta on kirjaimet E ja L.

15 mg: Soikea, valkoinen, jakourteellinen, 9,8 x 6,3 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka jakourteellisella puolella uurteen kahta puolta on kirjaimet E ja M.

20 mg: Soikea, valkoinen, jakourteellinen, 11,5 x 7 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka jakourteellisella puolella uurteen kahta puolta on kirjaimet E ja N.

10:n, 15:n ja 20 mg:n tabletit voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

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:n 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 helpotuttua 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 20mg/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 potilaat (yli 65-vuotiaat)

Aloitusannos on 5 mg/vrk. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 10 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Cipralixin tehoa sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ei ole tutkittu vanhuspotilailla.

Pediatriset potilaat

Cipralexia ei tulisi käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa (Pt-Krea-Cl alle 30 ml/min.) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 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 sovittava 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 ensimmäisen kahden viikon ajan. Annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan 10 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Lääkityksen äkillistä lopettamista tulisi välttää. 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

Cipralex annostellaan kerran päivässä ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

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, mikä ilmenee levottomuutena, vapinana, lämmön nousuna jne. (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamin ja *reversiibelien* MAO-A:n estäjien (kuten moklobemidi) tai *reversiibelin, epäselektiivisen* MAO-estäjän linetsolidin yhdistelmähoito on vasta-aiheista (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-aika pidentävien lääkkeiden kanssa (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Pediatriset potilaat

Cipralexia ei tulisi käyttää pediatrien potilaiden hoidossa. Itsetuhoisuutta (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) on havaittu kliinisissä 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 pediatrien 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. 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.

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). Insuliiniin ja/tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua sovittamaan.

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 merkittävää 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 Ciprolexia 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 lumekontrolloidulla 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 / psykomotorinen levottomuus

SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmennyt akatisia, 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 synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8). SSRI-lääkkeiden käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta varsinkin, jos niitä käytetään samaan aikaan oraalisten antikoagulanttien tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihutaleiden toimintaan (kuten atyyppisten neuroleptien, fentiatsiinien, useimpien trisyklisten depressiolääkkeiden, asetyylisalisyylihapon, tulehduskipulääkkeiden (NSAID), tiklopidiinin tai dipyridamolin kanssa) tai jos potilaalla on anamneesissa verenvuotohäiriöitä.

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 tramadoloin) tai tryptofaanin kanssa.

Serotoniinioireyhtymää on todettu joillakin potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa. Useat samanaikaiset oireet, kuten agitaatio, vapina, myoklonia ja hypertermia, voivat merkitä sitä, että potilaalle on kehittymässä serotoniinioireyhtymä. Jos niin käy, SSRI-lääkkeen ja serotonergisen lääkevalmisteen käyttö täytyy heti lopettaa ja täytyy 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 prosentilla essitalopraamia ja 15 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista.

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 yleisimmän 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 harvoissa tapauksissa niitä on ilmennyt myös potilailla, joilta on jäänyt annos vahingossa ottamatta. Oireet menevät yleensä ohi itsestään kahden viikon kuluessa mutta saattavat joillain potilailla pitkittyä (2–3 kuukautta tai kauemmin). Siksi essitalopraamihoidon lopettaessa annosta tulisi pienentää vähitellen usean viikon tai kuukauden kuluessa potilaan tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

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 annosriippuvaisesti 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 (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, tulee harkita EKG-tutkimusta ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

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

Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös sitalopraami, 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 sitalopraamia on käytettävä varoen potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet lääkeryhdistelmät:

Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO-estäjät

Potilailla, jotka ovat saaneet SSRI-lääkettä yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin monoamiinioksidaasin (MAO) estäjän kanssa, on ilmennyt vakavia reaktioita – samoin potilailla, jotka ovat hiljattain siirtyneet SSRI-lääkkeestä tällaiseen MAO-estäjään (ks. kohta 4.3). Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Essitalopraamin ja epäselektiivisten, irreversiibelien MAO-estäjien yhdistelmä on vasta-aiheinen. 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 seitsemän vuorokautta.

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

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamin ja MAO-A:n estäjien yhdistelmähoito on vasta-aiheista (ks. kohta 4.4). Jos näiden yhdistäminen osoittautuu tarpeelliseksi, lääkitys on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti.

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO-A:n estäjä (linetsolidi)

Bakteerilääke 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)

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamia on käytettävä varoen yhdessä selegiliinin (irreversiibeli MAO-B:n estäjä) kanssa. Enintään 10 mg:n vuorokausiannoksia selegiliiniä 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 IV, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, hydroksitsiini, mitsolastiini) on vasta-aiheista.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta:

Serotonergiset lääkevalmisteet

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden (kuten opioidien (muun muassa tramadolin) ja triptaanien (muun muassa sumatriptaanin) kanssa saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään (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.

Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet

Varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä samanaikaisesti hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita, 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 metabolia näyttää osaksi olevan CYP2D6:n katalysoima.

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

Essitalopraamin ja simetidiinin (kohtalaisen voimakas yleinen entsyyminästäjä, 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.

Varovaisuus on siis paikallaan, jos essitalopraamia käytetään samanaikaisesti CYP2C19-estäjien (kuten omepratsolin, esomepratsolin, flukonatsoli, 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 sellaisia pääasiassa tämän entsyymin metaboloimia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on pieni. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi flekainidi, propafenoni ja metoprololi (sydän- ja verisuonisairauksien hoidossa) ja jotkut pääasiassa CYP2D6:n metaboloimat 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 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Essitalopraamin käytöstä raskauden aikana on saatavana vain vähän kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ciprallexia ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen, ja silloinkin vasta, kun hyödyt ja haitat on huolellisesti punnittu.

Vastasyntyneen tilaa on seurattava, jos äiti on käyttänyt Ciprallexia 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 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 synnytystä 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.

Fertiliteetti

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 fertiliteettiin 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

Haittavaikutukset ovat yleisimmillään ensimmäisen tai toisen hoitoviikon aikana ja lievittyvät ja harvenevat yleensä hoitoa jatkettaessa.

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. Esiintymistiheys perustuu kliinisten tutkimusten tuloksiin eikä siihen ole tehty lumekorjausta. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA:n suosittelema termi
-----------------------------------	------------------	-----------------------------

Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö, hyperprolaktinemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Melko harvinaiset	Painon lasku
	Tuntematon	Hyponatremia, anoreksia ¹
Psykykkiset häiriöt	Yleiset	Ahdistuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet, libidon heikkeneminen Naisilla: anorgasmia
	Melko harvinaiset	Bruksismi, agitaatio, hermostuneisuus, paniikkikohtaus, sekavuus
	Harvinaiset	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat
	Tuntematon	Mania, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen ²
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina
	Melko harvinaiset	Makuaistin häiriö, unihäiriö, pyörtyminen
	Harvinaiset	Serotoniini-ireyhtymä
	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-aika pidentynyt EKG:ssa, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien torsade de pointes
Verisuonisto	Tuntematon	Ortostaattinen hypotonia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Sinuitti, haukottelu
	Melko harvinaiset	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi
	Yleiset	Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen
	Melko harvinaiset	Maha- tai suolistoverenvuodot (myös peräsuoleessa)
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksatulehdus, epänormaali maksan toimintakoe
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinaiset	Urtikaria, alopekia, ihottuma, kutina
	Tuntematon	Ekkymoosi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtastiet	Tuntematon	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Miehillä: ejakulaatiohäiriö, impotenssi
	Melko harvinaiset	Naisilla: metrorragia, menorragia
	Tuntematon	Galaktorrea Miehillä: priapismi Synnytyksenjälkeinen verenvuoto ³
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt	Yleiset	Väsytys, kuume
	Melko harvinaiset	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 pidentyminen

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

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-lääkkeiden käytön lopettaminen (varsinkin jos se tapahtuu äkillisesti) aiheuttaa usein lopettamisoireita. Huimaus, tuntohäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaumus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmät raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja menevät itsestään ohi, mutta joillain potilailla ne voivat olla vaikeita tai pitkittyneitä. Essitalopraamihoito tulisi asteittain lopettaa (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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 yliannostus on harvoin johtanut kuolemaan; useimmissa tapauksissa potilas on ottanut samaan aikaan yliannoksen myös jotain muuta lääketta. 400–800 mg:n annokset pelkkää essitalopraamia eivät ole aiheuttaneet vaikeita oireita.

Oireet

Essitalopraamin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen lähinnä keskushermosto-oireita (huimaus, vapina, agitaatio, harvoissa tapauksissa on todettu serotoniinireseptoriyhtymä, kouristuksia ja kooma), maha-suolikanavan 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 aktiivihiielen käyttöä tulisi harkita. Oraalisessa

Yliannostuksessa mahahuuhdeltu on tehtävä mahdollisimman pian. Sydämen toiminnan ja elintoimintojen seuraaminen sekä tavallinen oireenmukainen tukihoido on tarpeen.

Yliannostapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvallyöntisyyttä, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta QT-aikaa pidentävää lääkettä, tai joilla on muutoksia aineenvaihdunnassa (esim. maksan vajaatoiminta) EKG-seuranta on suositeltava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Essitalopraamilla ei ole lainkaan affiniteettia tai vain vähäinen affiniteetti eri reseptoreihin, joista esimerkkeinä mainittakoon 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- ja D₂-reseptorit, α_1 -, α_2 -, β -adrenergiset reseptorit, histamiinin H₁-reseptorit, kolinergiset muskariinireseptorit, bentsodiatsepiinin reseptorit ja opioidireseptorit.

Serotoniinin takaisinoton esto on ainut tunnettu vaikutusmekanismi, joka selittää essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset.

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 7,5 ms (90 % luottamusväli, 5,9-9,1) 20 mg:n päiväannoksella ja 16,7 ms (90 % luottamusväli, 15,0-18,4) 60 mg:n päiväannoksella (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Kliininen teho

Masennustilojen hoito

Essitalopraamin teho vakavien masennustilojen akuuttihoidossa 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 merkitsevästi 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 riipu ruokailusta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuteen (keskimääräinen T_{max}) on toistuvassa annostelussa 4 tuntia. Essitalopraamin kuten raseemisen sitalopraaminkin absoluuttinen hyötyosuus on noin 80 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus ($V_{d,\beta}/F$) 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 typpioksidimetaboliitti saattaa syntyä typen hapettuessa. Sekä lähtöaine että metaboliitit erittyvät osittain glukuronideina. Useiden annosten jälkeen demetyylimetaboliittien pitoisuus on tavallisesti keskimäärin 28–31 % ja didemetyylimetaboliittien 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 ja oraalisen annostelun jälkeinen plasmapuhdistuma (Cl_{oral}) 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

Farmakokineetiikka on lineaarinen. 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 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 puoliintumisaajan pidentymistä ja vähäistä lääkeainepitoisuuden nousua. Metaboliittien plasmakonsentraatioita ei ole tutkittu, mutta ne voivat olla kohonneet (ks. kohta 4.2).

Polymorfia

Potilailla, joilla on havaittu hidastunut CYP2C19-metabolia, plasman essitalopraamipitoisuudet ovat olleet kaksi kertaa korkeampia nopeisiin metaboloijiin verrattuna. 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 kardiotoksisia vaikutuksia, kuten sydämen vajaatoimintaa, muutaman viikon hoidon jälkeen annoksilla, jotka aiheuttivat yleisiä toksisia vaikutuksia. Kardiotoxisuus korreloi plasman huippupitoisuuteen, eikä niinkään systeemiseen altistukseen (AUC = area under the curve). Plasman huippupitoisuudet, joilla vaikutuksia ei todettu olevan, olivat (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 farmakologisista vaikutuksista. Nämä johtavat hemodynaamisiin muutoksiin ja aiheuttavat iskemiaa. Kardiotoksisten vaikutusten tarkka mekanismi rotilla ei kuitenkaan ole tiedossa. Kliininen kokemus sitalopraamista ja kokemukset essitalopraamista kliinisissä tutkimuksissa eivät viittaa siihen, että näillä löydöksillä olisi mitään kliinistä yhteyttä.

Rottien pitkäaikaisen essitalopraami- ja sitalopraamihoidon jälkeen 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, amfifilisiä 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. Tällöin systeeminen altistus (AUC) oli selvästi korkeampi kuin kliinisessä käytössä.

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

Tähän liittyviä eläinkokeita essitalopramille ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Silisifioitu mikrokiteinen selluloosa

Talkki

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-/PE-/PVdC-/alumiiniläpipainopakkaus (läpinäkyvä) ulkopakkauksessa:

14, 28, 56 tai 98 tablettia; yksittäispakattu 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 500 x 1 tablettia

PVC-/PE-/PVdC-/alumiiniläpipainopakkaus (valkoinen) ulkopakkauksessa:

14, 20, 28, 50, 100 tai 200 tablettia

HDPE-purkki: 100 tai 200 tablettia (5 mg ja 10 mg)

100 tablettia (15 mg ja 20 mg)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 17690
10 mg: 17691
15 mg: 17692
20 mg: 17693

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.1.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cipralext 5 mg, 10 mg, 15 mg och 20 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg escitalopram (som oxalat)

Varje tablett innehåller 10 mg escitalopram (som oxalat)

Varje tablett innehåller 15 mg escitalopram (som oxalat)

Varje tablett innehåller 20 mg escitalopram (som oxalat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg: Rund, vit, filmdragerad tablett, Ø 6 mm, märkt med "EK" på ena sidan.

10 mg: Oval, vit, skårad, filmdragerad tablett, 8 x 5,5 mm, märkt med "E" och "L" på var sin sida av skåran på tablettens ena sida.

15 mg: Oval, vit, skårad, filmdragerad tablett, 9,8 x 6,3 mm, märkt med "E" och "M" på var sin sida av skåran på tablettens ena sida.

20 mg: Oval, vit, skårad, filmdragerad tablett, 11,5 x 7 mm, märkt med "E" och "N" på var sin sida av skåran på tablettens ena sida.

Tabletter med styrkorna 10, 15 och 20 mg 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.

Egentliga depressioner

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

Vanligen lindras depression inom 2–4 veckor. 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 dagligen rekommenderas första veckan, därefter höjs dosen till 10 mg dagligen. Dosen kan, beroende på behandlingssvar, höjas till maximalt 20 mg dagligen.

Maximal terapeutisk effekt vid paniksyndrom nås efter cirka 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. Patientens behandlingssvar 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 på patientens individuella behandlingssvar, kan dosen ökas till maximalt 20 mg dagligen.

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

Tvångssyndrom

Initial dosering är 10 mg en gång dagligen. Beroende på patientens individuella behandlingssvar, 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.

Fördelarna med behandlingen och doseringen ska utvärderas med regelbundet intervall (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter (>65 år)

Initial dosering är 5 mg dagligen. Dosen kan, beroende på patientens individuella behandlingssvar, ökas till maximalt 10 mg dagligen (se avsnitt 5.2). Effekten av Cipralex vid social fobi har ej studerats hos äldre patienter.

Pediatrik population

Cipralex 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 patientens individuella behandlingssvar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen. Försiktighet och extra varsam dositering rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt 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 patientens individuella behandlingssvar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen (se avsnitt 5.2).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Hastigt avbrytande av behandling ska undvikas. Då behandling med escitalopram ska upphöra ska 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

Cipralax 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 (selektiva serotoninåterupptagshämmare).

Pediatrik population

Cipralax 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, 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 paradoxal ångest (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 av depression

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (suicidalt beteende). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, 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 Cipralex förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd eller symtom kan dessutom vara komorbida med depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska symtom.

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 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 fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), tiklopidin eller 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 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 genast 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 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 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.

Kranskärlsjukdomar

På grund av begränsad klinisk erfarenhet ska försiktighet iakttagas hos patienter med kranskärlsjukdomar (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 arytm, inklusive Torsades 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 arytm och ska åtgärdas innan behandlingen med escitalopram påbörjas.

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

Om tecken på hjärtarytm 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 ska därför användas med försiktighet hos patienter som har trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, 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 kontraindicerad (se avsnitt 4.4). Om kombinationen skulle bedömas vara nödvändig ska behandlingen påbörjas med den lägsta rekommenderade dosen och med noggrann uppföljning.

Reversibel, icke-selektiv MAO-A-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 skulle bedömas vara nödvändig ska behandlingen påbörjas med den lägsta rekommenderade dosen och med noggrann uppföljning (se avsnitt 4.3).

Irreversibel, selektiv MAO-B-hämmare (selegilin)

Escitalopram i 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. fentiazinderivat, pimoqid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycin IV, pentamidin, behandling av malaria, särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, hydroxyzin, mizolastin) kontraindicerat.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Serotonergt verkande läkemedel

Samtidig administrering av escitalopram med serotonerga läkemedel t.ex. opioider (inklusive tramadol), 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 (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 med avseende på koagulationen 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 huvudmetaboliten 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).

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 hjärt- och kärlsjukdomar) 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 av escitalopram 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 samtidigt 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). Cipralex ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande av nyttan och riskerna.

Nyfödda ska observeras om modern använt Cipralex sent under graviditeten, 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 utsättningsymtom. 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 nyfödda (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 bröstmjök. 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 använda 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 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.

Biverkningarnas frekvenser 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).

MedDRA organsystem	Frekvens	MedDRA rekommenderad term
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	Mycket vanliga	Huvudvärk

MedDRA organsystem	Frekvens	MedDRA rekommenderad term
nervsystemet	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 Torsades de pointes
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg 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
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 Män: priapism Postpartumblödning 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).

QT-förlängning

Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytm i inklusive Torsades 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).

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 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 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 eller kräkningar) och hjärt-kärlsystemet (hypotoni, takykardi, QT-intervallförlängning och arytm) 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/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 medel, selektiva serotoninåterupptagshämmare
ATC-kod: N06AB10

Verkningsmekanism

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

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

I en dubbelblind, placebokontrollerad EKG-studie hos friska individer var ändringen i QTc-tid (Fridericia-korrigerad) från baslinjen 7,5 ms (90 % CI: 5,9–9,1) för dosen 20 mg/dag, och 16,7 ms (90 % CI: 15,0–18,4) för dosen 60 mg/dag (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

Klinisk effekt

Behandling av 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 återfall under de följande 36 veckorna signifikant lägre än för de som erhållit placebo.

Social fobi

Escitalopram var effektivt i tre korttidsstudier (12 veckor) och hos patienter som svarat på behandling var escitalopram även effektivt i en 6-månaders studie av återfallsförebyggande effekt. 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 alla 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 % respektive 20,8 % uppnådde remission (åtminstone tillfälligt lindring av symtom). 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 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 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 escitalopramkoncentrationen. 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}) ca 0,6 l/min. Huvudmetaboliterna har markant längre halveringstid.

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

Linjäritet

Farmakokinetiken 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 (AUC) 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 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 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 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 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 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 utsättande av behandlingen. Ackumulering av fosfolipider (fosfolipidos) i djur har observerats i samband med många katjon-amfifila läkemedel. Det är inte känt om detta har någon signifikant relevans för människa.

I studier 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:

Mikrokristallin cellulosa, silicifierad

Talk

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning: genomskinlig PVC/PE/PVdC/Al, förpackning med ytterkartong; 14, 28, 56, 98 tabletter – Endos 49x1, 56x1, 98x1, 100x1, 500x1 tabletter.

Tryckförpackning: vit; PVC/PE/PVdC/Al, förpackning med ytterkartong; 14, 20, 28, 50, 100, 200 tabletter.

Högdensitetspolyetylenburk (HDPE); 100 eller 200 tabletter (5 och 10 mg)
100 tabletter (15 mg och 20 mg).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 17690
10 mg: 17691
15 mg: 17692
20 mg: 17693

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 januari 2003
Datum för den senaste förnyelsen:

DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15/12/2023