

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escitalopram Actavis 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Escitalopram Actavis 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Escitalopram Actavis 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Escitalopram Actavis 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### **5 mg**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg essitalopraamia (oksalaattina).

#### **10 mg**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg essitalopraamia (oksalaattina).

#### **15 mg**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg essitalopraamia (oksalaattina).

#### **20 mg**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg essitalopraamia (oksalaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

#### **5 mg:**

Pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”E”. Tabletin halkaisija on 6 mm.

#### **10 mg:**

Soikea, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jakouurre toisella puolella ja sivuilla. Tabletin toisella puolella on merkintä ”E”. Tabletin koko on 6,4 mm x 9,25 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

#### **15 mg:**

Soikea, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jakouurre toisella puolella ja sivuilla. Tabletin toisella puolella on merkintä ”E”. Tabletin koko on 7,3 mm x 10,6 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

#### **20 mg:**

Soikea, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jakouurre toisella puolella ja sivuilla. Tabletin toisella puolella on merkintä ”E”. Tabletin koko on 8 mm x 11,7 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.

Paniikkihäiriön ja siihen mahdollisesti liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito

Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Pakko-oireisen häiriön hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Yli 20 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

#### Vakavat masennustilat

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 on jatkettava vielä vähintään kuusi kuukautta hoitotuloksen varmistamiseksi.

#### Paniikkihäiriö ja siihen mahdollisesti liittyvä julkisten paikkojen pelko

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 on arvioitava 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 on arvioitava uudelleen säännöllisin välein (ks. kohta 5.1).

### Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

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

### Pediatriset potilaat

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen, mikäli potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.) (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Mikäli potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, 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 potilaita on noudatettava varovaisuutta ja annos on sovitettava 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 on vältettävä. Essitalopraamin käyttö tulisi lopettaa pienentämällä annosta vähitellen vähintään viikon tai kahden ajan lopettamisoireiden välttämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen vähentämisen tai lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen ilmenee vaikeita oireita, voidaan harkita lääkityksen aloittamista uudelleen käyttäen samansuuruisia annosta kuin aiemmin. Tämän jälkeen annoksen pienentämistä voidaan jatkaa, mutta aiempaa hitaammin.

### **Antotapa**

Escitalopram Actavis annostellaan kerran päivässä. Lääkkeen voi ottaa sekä ruokailun yhteydessä että ilman ruokaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö epäselektiivisten, irreversiibelien monoamiinioksideasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa on vasta-aiheista serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi, mikä ilmenee agitaationa, vapinana, lämmön nousuna jne. (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamin ja *reversiibelien* MAO-A:n estäjien (kuten moklobemidi) tai *reversiibelin, epäselektiivisen* MAO:n estäjä 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-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

#### Pediatriset potilaat

Escitalopram Actavista ei pidä 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 on suositeltavaa käyttää hoidon alussa 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). Insuliinin 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, on potilaita seurattava tarkoin siihen asti, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius saattaa kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin Escitalopram Actavista 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 on otettava 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 on tarkkailtava 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 on seurattava tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen.

Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) on kiinnitettävä huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatuksiin tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon.

### Akatisia / psykomotorinen levottomuus

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

### Hyponatremia

Luultavasti antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisesta erityksestä (SIADH) johtuvaa hyponatremiaa on harvoissa tapauksissa todettu SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä, mutta se paranee yleensä, kun lääkkeen käyttö lopetetaan. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on erityisiä riskejä: hän on esimerkiksi iäkäs, sairastaa kirroosia, tai käyttää sellaista lääkitystä, joka voi 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 ja 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 trisyklisen masennuslääkkeiden, asetyyლისისყილიჰონი, tulehduskipulääkkeiden (NSAID), tiklopidiin tai dipyridamolin kanssa) tai jos potilaalla on anamneesissa verenvuotohäiriöitä.

#### Sähkösoikkihoito

Kliinisiä kokemuksia SSRI-lääkkeiden ja sähkösoikkihoidon samanaikaisesta käytöstä on niukasti, joten varovaisuutta on noudatettava.

#### Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuus on tarpeen, jos essitalopraamia käytetään samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin, buprenorfiinin 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 edellä mainittuja oireita ilmenee, on SSRI-lääkkeen ja serotonergisen lääkevalmisteen käyttö heti lopettava ja aloitettava 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 useasta eri 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 yleisimmät raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta ne 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 yksi annos vahingossa ottamatta.

Oireet menevät yleensä ohi itsestään kahden viikon kuluessa, mutta joillain potilailla ne saattavat myös pitkittyä (2–3 kuukautta tai kauemmin). Siksi essitalopraamihoitoa lopetettaessa annosta tulisi pienentää vähitellen usean viikon tai kuukauden kuluessa potilaan tarpeen mukaan (ks. ”Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet”, 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 kammiooperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia, aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.5, 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, mukaan lukien essitalopraami, voivat vaikuttaa pupillin kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä pupilleja laajentava vaikutus voi mahdollisesti kaventaa silmäkulmaa ja johtaa silmänsisäisen paineen kasvuun ja ahdaskulmaglaukooman syntyyn, etenkin tälle alttiilla potilailla. Essitalopraamia on siksi käytettävä varoen potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla aiemmin on ollut glaukooma.

### Apuaineet

#### *Natrium*

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*

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:n estäjään (ks. kohta 4.3).

Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Essitalopraamin ja epäselektiivisten, irreversiibelien MAO:n estäjien yhdistelmä on vasta-aiheinen. Essitalopraamin käytön voi aloittaa 14 vuorokauden kuluttua siitä, kun irreversiibelin MAO:n estäjän käyttö on lopetettu. Epäselektiivisen, irreversiibelin MAO:n 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 4.3). 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:n 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 yhtäaikaan käyttö lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini laskimonsisäisesti, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, hydroksitsiini, mitsolastiini) jne. on vasta-aiheista.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

*Serotonergiset lääkevalmisteet*

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden (kuten tramadolin, buprenorfiinin, sumatriptaanin tai muiden triptaanien) kanssa saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään.

*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 lääkkeet, 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 essitalopraamihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa (ks. kohta 4.4). Essitalopraamin ja 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 indusoivat lääkevalmisteet*

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti hypokalemiaa/hypomagnesemiaa indusoiden lääkevalmisteiden kanssa, sillä nämä tilat lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

## **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkeaineiden vaikutukset essitalopraamin farmakokinetiikkaan

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

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

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

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

### Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Essitalopraami on CYP2D6-entsyymien estäjä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä essitalopraamin kanssa yhtä aikaa sellaisia pääasiassa tämän entsyymien 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, tiordatsiini ja haloperidoli. Annostuksen tarkistaminen voi näissä tapauksissa olla tarpeen.

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Essitalopraamin käytöstä raskauden aikana on saatavana vain vähän kliinisiä tietoja.

Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Escitalopram Actavista ei pidä 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 essitalopraamia vielä raskauden loppuvaiheessa, erityisesti raskauden viimeisellä kolmanneksella. Lääkityksen äkillistä lopettamista raskauden aikana tulee välttää.

Jos äiti on käyttänyt SSRI- tai SNRI-lääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelu, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, hätkähtely, ärtyisyys, letargia, itkuisuus, uneliaisuus ja nukkumisvaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai olla lopettamisoireita. Useimmiten komplikaatiot alkavat heti tai pian synnytyksen jälkeen (vuorokauden kuluessa).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI-valmisteiden 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 synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

##### Imetys

Essitalopraamin oletetaan erittyvän äidinmaitoon.

Näin ollen imetystä hoidon aikana ei suositella.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sitalopraami voi vaikuttaa sperman laatuun (ks. kohta 5.3).

Ihmisiä koskevissa SSRI-tapaustutkimuksissa on osoitettu, että vaikutukset sperman laatuun ovat palautuvia. 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

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

### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tuloksiin eikä niihin ole tehty lumekorjausta.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko yleinen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Melko harvinainen	Painon lasku
	Tuntematon	Hyponatremia, ruokahaluttomuus <sup>1</sup>
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet Libidon heikkeneminen Naisilla: anorgasmia
	Melko harvinainen	Bruksismi, agitaatio, hermostuneisuus, paniikkikohtaus, sekavuus
	Harvinainen	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat
	Tuntematon	Mania, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen <sup>2</sup>
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina
	Melko harvinainen	Makuaistin häiriö, unihäiriö, pyörtyminen

	Harvinainen	Serotoniinioireyhtymä
	Tuntematon	Dyskinesia, liikehäiriö, kouristus, psyykomotorinen levottomuus / akatisia <sup>1</sup>
Silmät	Melko harvinainen	Mydriaasi, näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia
	Harvinainen	Bradykardia
	Tuntematon	Elektrokardiogrammissa esiintyvä QT-ajan pidentyminen, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Ortostaattinen hypotonia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Sinuiitti, haukottelu
	Melko harvinainen	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Maha- tai suolistoverenvuodot (myös peräsuolella)
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksatulehdus, epänormaali maksan toimintakoe
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinainen	Urtikaria, alopekia, ihottuma, kutina
	Tuntematon	Ekkymoosi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtastiet	Tuntematon	Virtsauampi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Miehillä: ejakulaatiohäiriö, impotenssi
	Melko harvinainen	Naisilla: metrorragia, menorragia
	Tuntematon	Galaktorrea, synnytyksenjälkeinen verenvuoto <sup>3</sup> Miehillä: priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, kuume
	Melko harvinainen	Turvotus

<sup>1</sup>Näitä haittavaikutuksia on raportoitu SSRI-ryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä.

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

<sup>3</sup>Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4. ja 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 (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

#### Luokkavaikutus

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 epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja menevät itsestään ohi, mutta joillain potilailla ne voivat olla vaikeita 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Myrkyllisyys

Kliinistä tietoa essitalopraamin yliannostuksesta on niukasti, ja useisiin tapauksiin on liittynyt myös muiden lääkkeiden yliannostus. Useimmissa tapauksissa ei ole raportoitu lainkaan tai vain lieviä oireita. Pelkän essitalopraamin yliannostus on harvoin johtanut kuolemaan; useimmissa tapauksissa potilas on ottanut samaan aikaan yliannoksen myös jotain muuta lääkettä. 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 serotoniinioireyhtymä, kouristuksia ja kooma), maha-suolikanavan oireita (pahoinvointia tai oksentelua), kardiovaskulaarisia oireita (hypotoniaa, takykardiaa, QT-ajan pitenemistä ja rytmihäiriöitä) sekä elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, 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 mahahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian. Lisäksi suositellaan sydämen toiminnan ja muiden elintoimintojen seuranta sekä tavallista oireenmukaista tukihoidoa. Yliannostustapauksissa EKG:n seuranta suositellaan potilaille, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvalyöntisyttä, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta QT-aikaa pidentävää lääkettä, tai joilla on muutoksia aineenvaihdunnassa (esim. maksan vajaatoiminta).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi

Essitalopraami estää selektiivisesti serotoniinin (5-HT) takaisinottoa. 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<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, DA D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptorit,  $\alpha$ <sub>1</sub>-,  $\alpha$ <sub>2</sub>-,  $\beta$ -adrenergiset reseptorit, histamiinin H<sub>1</sub>-reseptorit, kolinergiset muskariinireseptorit, bentsodiatsepiinin reseptorit ja opioidireseptorit.

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

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 4,3 ms (90 % luottamusväli: 2,2–6,4) 10 mg:n päiväannoksella ja 10,7 ms (90 % luottamusväli: 8,6–12,8) 30 mg:n, eli normaalien päiväannoksen ylittävällä annoksella (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 essitalopraamihoidossa (10 tai 20 mg/vrk), jatkoivat satunnaistetusti samalla essitalopraamin annostuksella tai lumelääkkeellä pisimmillään 36 viikkoa. Tässä tutkimuksessa essitalopraamilla jatkaneiden potilaiden aika taudin

uusiutumiseen seuraavien 36 viikon aikana oli merkitsevästi pidempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden.

#### *Sosiaalisten tilanteiden pelko*

Essitalopraami oli tehokas kolmessa lyhytaikaisessa tutkimuksessa (12 viikkoa) ja vasteen saaneiden potilaiden 6 kuukautta kestäneessä sosiaalisten tilanteiden pelon 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 lumelääkkeellä hoidettua potilasta. 47,5 % essitalopraamia saaneista potilaista ja 28,9 % lumelääkettä saaneista potilaista vastasi hoitoon. 37,1 %:lla essitalopraamia saaneista potilaista ja 20,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista oireet lievenivät ainakin väliaikaisesti (remissio). Pysyvä hoitovaikutus alkoi ensimmäisen hoitoviikon jälkeen.

Essitalopraamin pitkäaikaisteho, annoksella 20 mg/vrk, on osoitettu 24-76 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa tutkimuksessa niillä 373 potilaalla, joilla oli todettu hoitovaste ensimmäisen 12 viikon avoimen hoidon 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 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Imeytyminen on lähes täydellistä eikä riipu ruokailusta. (Keskimääräinen aika huippupitoisuuteen (keskimääräinen  $T_{max}$ ) on toistuvassa annostelussa 4 tuntia). Essitalopraamin, kuten raseemisen sitalopraaminkin, absoluuttisen hyötyosuuden oletetaan olevan 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 ( $Cl_{\text{oral}}$ ) 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 metaboliiteina virtsaan.

#### Lineaarisuus

Farmakokinetiikka 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 (yli 65-vuotiaat)

Essitalopraami näyttäisi eliminoituvan hitaammin iäkkäillä potilailla nuorempiin verrattuna. Iäkkäillä potilailla systeeminen altistus (AUC) on noin 50 % suurempi nuoriin vapaaehtosiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Lievästä tai kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta (Child-Pugh-luokat 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 ( $CL_{\text{CR}}$  10-53 ml/min), raseemisella sitalopraamilla on havaittu puoliintumisajan pidentymistä ja vähäistä lääkeainepitoisuuden nousua. Metaboliittien pitoisuuksia plasmassa ei ole tutkittu, mutta ne voivat olla kohonneet (ks. kohta 4.2).

#### Polymorfia

Potilailla, joilla on havaittu hidastunut CYP2C19-metabolia, on todettu olevan kaksi kertaa korkeammat essitalopraamipitoisuudet plasmassa verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Merkittäviä pitoisuuksien muutoksia ei havaittu hitailla CYP2D6-metaboloijilla (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. Kardiotoksisuus korreloi pikemminkin lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa kuin systeemiseen altistukseen (AUC = area under the curve). Huippupitoisuudet plasmassa, 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 (vähentävät koronaarivirtausta) ja aiheuttavat iskemiasa. Kardiotoxisien vaikutusten tarkkaa mekanismia rotilla ei kuitenkaan tunneta. Kliininen kokemus sitalopraamista ja kokemukset essitalopraamista kliinisissä tutkimuksissa eivät viittaa siihen, että näillä löydöksillä olisi mitään kliinistä merkitystä.

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 kehystoksisologisissa 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 imetyaikana 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 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

Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen, vedetön piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

#### Päällyste

Hypromelloosi 6cP  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli 6000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## 6.4 Säilytys

PVC/PVDC/Al-läpipainopaikkaus

Säilytä alle 25 °C.

Muovipurkki (polyetyleni)

Säilytä alle 30 °C.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al-läpipainopaikkaus

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Muovipurkki (polyetyleni)

**5 mg ja 10 mg:** 100 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia.

**15 mg ja 20 mg:** 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjordur

Islanti

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 24583

10 mg: 24584

15 mg: 24585

20 mg: 24586

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.4.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.10.2014

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Escitalopram Actavis 5 mg filmdragerade tabletter  
Escitalopram Actavis 10 mg filmdragerade tabletter  
Escitalopram Actavis 15 mg filmdragerade tabletter  
Escitalopram Actavis 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### **5 mg**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg escitalopram (som oxalat).

#### **10 mg**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg escitalopram (som oxalat).

#### **15 mg**

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg escitalopram (som oxalat).

#### **20 mg**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg escitalopram (som oxalat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

#### **5 mg:**

Rund, bikonvex, vit, filmdragerad tablett märkt med "E" på ena sidan. Tabletten har en diameter på 6 mm.

#### **10 mg:**

Oval, bikonvex, vit, filmdragerad tablett försedd med sidoskåror samt brytskåra på ena sidan och märkt med "E" på tablettens andra sida. Tablettstorlek: 6,4 mm x 9,25 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### **15 mg:**

Oval, bikonvex, vit, filmdragerad tablett försedd med sidoskåror samt brytskåra på ena sidan och märkt med "E" på tablettens andra sida. Tablettstorlek: 7,3 mm x 10,6 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

**20 mg:**

Oval, bikonvex, vit, filmdragerad tablett försedd med sidoskårer samt brytskåra på ena sidan och märkt med "E" på tablettens andra sida. Tablettstorlek: 8 mm x 11,7 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av egentliga depressioner.

För behandling av paniksyndrom med eller utan agorafobi.

För behandling av social fobi.

För behandling av generaliserat ångestsyndrom.

För behandling av tvångssyndrom.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Säkerheten för dygnsdoser över 20 mg har inte dokumenterats.

#### Egentlig depression

Den vanliga doseringen är 10 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas enligt terapisvar till högst 20 mg per dygn.

Depressionen lindras i allmänhet inom 2–4 veckor. Då symtomen lindrats ska behandlingen fortsätta i ytterligare sex månader för att befästa resultatet.

#### Paniksyndrom med eller utan agrofobi

En initial dos på 5 mg rekommenderas första veckan, därefter höjs dosen till 10 mg dagligen.

Dosen kan, beroende på individuellt terapisvar, höjas till maximalt 20 mg dagligen.

Vid behandling av paniksyndrom uppnås maximal terapeutisk effekt efter cirka 3 månader.

Behandlingen ska pågå i flera månader.

#### Social fobi

Den vanliga doseringen är 10 mg en gång dagligen. Vanligen krävs 2–4 veckors behandling för att uppnå symtomlindring. Beroende på individuellt terapisvar, kan dosen sedan antingen minskas till 5 mg eller ökas till maximalt 20 mg dagligen.

Social fobi är ett kroniskt sjukdomstillstånd, och därför rekommenderas 12 veckors behandling för att befästa behandlingssvaret. Långtidsbehandling av patienter som svarat på behandlingen har studerats i 6 månader och kan övervägas på individuell basis för att förebygga återfall. Patientens terapisvar ska utvärderas regelbundet.

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 inverkar menligt på yrkesmässiga och sociala aktiviteter. Betydelsen av denna behandling jämfört med kognitiv beteendeterapi har inte utvärderats. Läkemedelsbehandlingen utgör en del av en övergripande behandlingsstrategi.

### Generaliserat ångestsyndrom

Initialdosen är 10 mg en gång dagligen. Beroende på den enskilda patientens terapivar, kan dosen ökas till maximalt 20 mg/dag.

Långtidsbehandling av patienter som svarat på en behandling med 20 mg/dag har studerats under minst 6 månader. Nyttan och dos ska utvärderas regelbundet under behandlingen (se avsnitt 5.1).

### Tvångssyndrom

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

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

### Äldre patienter (> 65 år)

Initial dosering är 5 mg en gång dagligen. Dosen kan, beroende på patientens individuella terapivar, 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 Actavis ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Justering av dosen är inte nödvändig till patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/minut) (se avsnitt 5.2).

### Patienter med 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 individuellt terapivar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen. Försiktighet och extra varsam dositering rekommenderas hos patienter med kraftigt försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19

Till kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 rekommenderas en initial dos på 5 mg dagligen under de första 2 veckorna av behandlingen. Beroende på patientens individuella terapivar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen (se avsnitt 5.2).

### Utsättningsymtom vid avbrytande av behandlingen

Ett abrupt avbrytande av behandlingen bör undvikas. En behandling med escitalopram ska avslutas genom att gradvis minska dosen över en period på minst en till två veckor för att undvika utsättningsymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om svåra 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 långsammare takt.

## **Administreringsätt**

Escitalopram Actavis ska administreras en gång per dag. Läkemedlet kan tas såväl på tom mage som i samband med måltid.

### 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 för 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

Escitalopram Actavis ska inte användas vid behandling av pediatrika patienter. I kliniska studier har självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) förekommit mer frekvent hos de pediatrika patienter som behandlats med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlats med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en pediatrik patient, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självskaadesymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos pediatrika patienter 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 paradoxal ångestökande effekt (se avsnitt 4.2).

#### Krampanfall

Det är skäl att avbryta behandlingen med escitalopram om en patient får ett krampanfall för första gången, eller om det sker en ökning i frekvensen av sådana anfall (hos patienter med en tidigare epilepsidiagnos). SSRI ska undvikas hos patienter med okontrollerad epilepsi och även om epilepsin är under kontroll ska patienter med epilepsi följas noggrant.

#### Mani

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

### Diabetes

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

### Självord/självordstankar eller kliniskt försämrad depression

Depression är associerat med en ökad risk för självordstankar, självsador och självord (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring av själva sjukdomstillståndet inträtt. Eftersom förbättring inte nödvändigtvis inträder under de första behandlingsveckorna, bör patienterna följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att tendensen till självordshandlingar kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd, för vilka Escitalopram Actavis förskrivs, kan också vara associerade med en ökad risk för självordsrelaterat beteende. Dessa tillstånd kan dessutom förekomma samtidigt med depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska symtom.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat självordstankar eller -beteende samt patienter med påtagliga självordstankar innan behandlingen påbörjas, har en ökad risk för självordstankar eller -försök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebokontrollerade kliniska studier med antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar har visat en ökad risk för självordsrelaterat beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Patienter med ökad risk för självordsrelaterat beteende ska följas noga särskilt i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på eventuella tecken på kliniskt försämrad depression, självordsrelaterat beteende/självordstankar eller annat avvikande beteende, samt att omgående uppsöka läkare om sådana tecken skulle uppkomma.

### Akatisi / psykomotorisk oro

Behandling med SSRI/SNRI har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en subjektivt obehaglig känsla av rastlöshet eller störande rastlöshet och ett ständigt behov av rörelse. I dessa situationer klarar patienten ofta inte av att varken sitta eller stå still. Dessa symtom uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar sådana symtom kan en dosökning vara skadlig.

### Hyponatremi

Hyponatremi, som sannolikt orsakas av inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH), har i sällsynta fall rapporterats vid användning av SSRI. Detta besvär upphör i regel efter avslutad läkemedelsbehandling. Försiktighet tillråds för patienter med särskilda riskfaktorer, såsom en högre ålder, cirrhos eller samtidig användning av andra läkemedel som kan orsaka hyponatremi.

### Blödningar

Det föreligger rapporter om hudblödningar i form av ekkymoser och purpura med SSRI. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan öka risken för blödningar *post partum* (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet rekommenderas till patienter som tar SSRI, speciellt vid samtidig behandling med perorala antikoagulantia eller läkemedel med känd inverkan på trombocytfunktionen (t.ex. atypiska neuroleptika och fenotiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, icke-steroida

antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID), tiklopidin eller dipyridamol) samt hos patienter med anamnes på blödningsstörningar.

#### ECT (elektrokonvulsiv behandling)

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

#### Serotonergt syndrom

Försiktighet krävs om escitalopram används samtidigt med läkemedel med serotonerga effekter, såsom sumatriptan eller andra triptaner, tramadol, buprenorfin eller tryptofan.

Serotonergt syndrom har konstaterats hos en del patienter som använt SSRI samtidigt med serotonergt verkande läkemedel. En kombination av samtidiga symtom som agitation, tremor, myklonier och hypertermi kan indikera utveckling av detta tillstånd. Skulle dessa symtom inträffa, ska såväl SSRI-behandling som behandling med det serotonerga läkemedlet genast avbrytas och symtomatisk behandling insättas.

#### Johannesört

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

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

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

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens längd 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, förvirring, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar är de oftast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga, men hos vissa patienter kan de också vara svåra.

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

I allmänhet går dessa symtom över av sig själv inom två veckor, men hos vissa individer kan de också bli långvariga (2 - 3 månader eller mer). När behandlingen avslutas är det därför tillrådligt att escitalopramdosen trappas ned gradvis under en period på flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se "Utsättningssymtom vid avbrytande av behandlingen", avsnitt 4.2).

#### Kranskärslsjukdom

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 arytmi, inklusive Torsade de Pointes, har rapporterats efter



marknadsintroduktion; främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller med tidigare konstaterad förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.5, 4.8 och 4.9).

Försiktighet tillråds för patienter med signifikant bradykardi, nyligen inträffad hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt.

Elektrolytrubbningar, såsom hypokalemi och hypomagnesemi, ökar risken för malign arytm och bör åtgärdas innan behandlingen med escitalopram påbörjas.

Hos patienter med stabil hjärtsjukdom bör ett EKG övervägas innan behandling med escitalopram påbörjas.

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

#### Sexuella funktionsstörningar

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan leda till symtom på sexuella funktionsstörningar (se avsnitt 4.8). Fall av långvariga störningar av detta slag, där symtomen fortsatt trots utsättande av SSRI/SNRI, har rapporterats.

#### Trångvinkelglaukom

SSRI-läkemedel, inklusive escitalopram, kan ha en effekt på pupillstorleken och leda till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan eventuellt minska ögonvinkeln och resultera i ett ökat intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Escitalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter som har trångvinkelglaukom eller som tidigare haft glaukom.

#### Hjälpämnen

##### *Natrium*

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 någon icke-selektiv, irreversibel monoaminoxidashämmare (MAO) och hos patienter som nyligen avslutat en behandling med SSRI och påbörjat en behandling med någon sådan MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). I vissa av fallen utvecklades serotonergt syndrom (se avsnitt 4.8).

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

##### *Reversibel, selektiv MAO-A hämmare (moklobemid)*

På grund av risken för serotonergt syndrom är en kombination av escitalopram och någon MAO-A-hämmare, såsom moklobemid, kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om kombinationen skulle

bedömas vara nödvändig ska behandlingen påbörjas med de lägsta rekommenderade doserna 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 är nödvändig ska minsta möjliga rekommenderade doser ges under noggrann klinisk monitorering (se avsnitt 4.3).

#### *Irreversibel, selektiv MAO-B-hämmare (selegilin)*

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

#### *Förlängning av QT-intervallet*

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier med escitalopram och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte genomförts. En additiv effekt mellan escitalopram och dessa läkemedel kan därmed inte uteslutas. Därför är escitalopram kontraindicerat 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. sparfloxacina, moxifloxacina, erytromycin i.v., pentamidin, malarialäkemedel och särskilt då halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) etc.

#### Kombinationer som kräver särskild försiktighet

##### *Serotonerga läkemedel*

En samtidig behandling med escitalopram och serotonerga läkemedel (såsom tramadol, buprenorfin, sumatriptan eller övriga 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 (fenotiaziner, tioxantener och butyrofenoner), meflokin, bupropion och tramadol).

##### *Litium, tryptofan*

Fall av förstärkt effekt har rapporterats när SSRI har givits tillsammans med litium eller tryptofan. Därför rekommenderas försiktighet vid bruk av sådana kombinationer.

##### *Johannesört*

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

##### *Blödningar*

Escitalopram kombinerat med perorala antikoagulantia kan inverka på den antikoagulativa effekten. Blodets koagulering ska följas noggrant hos patienter som behandlas med perorala antikoagulantia när behandling med escitalopram påbörjas eller avslutas (se avsnitt 4.4). En samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID) kan öka blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4.).

### *Alkohol*

Farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner förekommer sannolikt inte mellan escitalopram och alkohol. Som för andra psykofarmaka, rekommenderas dock inte bruk av alkohol tillsammans med detta läkemedel.

### *Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi*

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

## **Farmakokinetiska interaktioner**

### Effekt av andra läkemedel på escitaloprams farmakokinetik

Escitaloprams metabolism katalyseras huvudsakligen av CYP2C19. CYP3A4 och CYP2D6 kan också i någon mån inverka på escitaloprams metabolism. Metabolismen av huvudmetaboliten S-DCT (demetylerat escitalopram) ser delvis ut att vara katalyserad av CYP2D6.

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

Samtidig administrering av escitalopram och cimetidin (en måttligt potent generell enzymhämmare; 400 mg 2 gånger dagligen) gav en måttlig (ca 70 %) ökning i plasmakoncentrationen av escitalopram. Försiktighet tillråds vid samtidig administrering av escitalopram och cimetidin. En dosjustering kan krävas. Försiktighet ska alltså iakttas om escitalopram används samtidigt med CYP2C19-hämmare (såsom omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol eller tiklopidin) eller med 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 som har ett smalt terapeutiskt index. Sådana läkemedel är t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol (för behandling av kardiovaskulära sjukdomar) samt vissa CNS-aktiva läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, såsom de antidepressiva medlen desipramin, klomipramin och nortriptylin samt psykosläkemedel som risperidon, tioridazin och haloperidol. En dosjustering kan bli nödvändig i dessa fall.

Samtidig administrering av escitalopram med desipramin eller metoprolol resulterade 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 ska iakttas vid samtidig intag av läkemedel som metaboliseras via CYP2C19.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns endast begränsade kliniska data avseende exponering för escitalopram under graviditet. Reproduktionstoxikologiska effekter har påvisats i djurförsök (se avsnitt 5.3). Escitalopram Actavis ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och även då bara efter noggrant övervägande av nytta och skadliga effekter.

Nyfödda ska observeras om modern använt escitalopram i slutskedet av graviditeten, särskilt om användning skett under den tredje trimestern. Ett abrupt avbrytande under graviditet ska undvikas.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn om modern använt SSRI/SNRI sent under sin graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, krampanfall, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, nervositet, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningsymtom. I de flesta av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller snabbt efter förlossningen (inom 24 timmar).

Epidemiologiska studier tyder på att användning av SSRI särskilt i slutet av en graviditet kan vara förknippat med en ökad risk för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1 000 graviditeter. I befolkningen i stort sett, förekommer SSRI i medeltal i 1 - 2 fall per tusen graviditeter.

På basen av observationer ökar en exponering för selektiva serotoninåterupptagshämmare /serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare under den sista månaden före en förlossning risken för blödningar *post partum* (med mindre än det dubbla) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### Amning

Escitalopram förväntas 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). Vissa fallstudier hos människa med SSRI har visat att effekterna på spermakvaliteten är reversibla. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om escitalopram inte visats inverka på de intellektuella funktionerna eller den psykomotoriska prestationsförmågan, kan alla psykoaktiva läkemedel försämra omdömes- och prestationsförmågan. Det är därför skäl att varna patienterna för att läkemedelsbehandlingen kan inverka på deras förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar ses mest frekvent under den första eller andra behandlingsveckan för att sedan i allmänhet lindras och minskar i förekomst under fortsatt behandling.

### Förteckning över biverkningar i tabellform

Biverkningar som är kända för SSRI-läkemedel och som även observerats med escitalopram, antingen i placebokontrollerade kliniska studier eller via spontanrapportering efter marknadsintroduktion, presenteras i följande tabell klassificerade efter organsystem och frekvens.

Frekvenserna är baserade på resultat från kliniska prövningar och de är inte placebo-korrigerade.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

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 utsöndring av ADH
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, ökad aptit, viktökning
	Mindre vanliga	Viktminskning
	Ingen känd frekvens	Hyponatremi, aptitlöshet <sup>1</sup>
Psyksiska störningar	Vanliga	Ångest, rastlöshet, onormala drömmar, minskad libido, hos kvinnor anorgasmi
	Mindre vanliga	Bruxism, agitation, nervositet, panikattacker, förvirring
	Sällsynta	Aggression, depersonalisering, sinnesvillor
	Ingen känd frekvens	Mani, självmordstankar och -beteende <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Insomnia, somnolens, yrsel, parestesier, tremor
	Mindre vanliga	Smakrubbingar, sömnstörningar, synkope
	Sällsynta	Serotonergt syndrom
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi, rörelsestörningar, kramper, psykomotorisk rastlöshet / akatysi <sup>1</sup>
Ögon	Mindre vanliga	Mydriasis, synstörningar
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi
	Sällsynta	Bradykardi
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning i EKG, ventrikulära arytmier inklusive Torsade de pointes
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Siuit, gäspningar
	Mindre vanliga	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré, förstoppning, kräkningar, muntorrhet
	Mindre vanliga	Blödningar i mage eller tarm (även ändtarm)
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit, avvikande resultat på leverfunktionstest

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ökad svettning
	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, hudutslag, pruritus
	Ingen känd frekvens	Ekkymos, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Män: ejakulationsstörningar, impotens
	Mindre vanliga	Kvinnor: metrorragi, menorragi
	Ingen känd frekvens	Galaktorré, <i>post partum</i> -blödningar <sup>3</sup> Män: priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning, feber
	Mindre vanliga	Ödem

<sup>1</sup> Dessa händelser har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI.

<sup>2</sup> Fall av självmordstankar och -beteende har rapporterats under behandling med escitalopram eller strax efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

<sup>3</sup> Denna biverkning har rapporterats i kombination med läkemedel som tillhör klasserna selektiva serotoninåterupptagshämmare / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4 och 4.6).

#### Förlängd QT-tid

Fall av QT-förlängning och ventrikulära arytmier (inklusive Torsade de pointes) har rapporterats efter marknadsintroduktion, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan tidigare uppvisat 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 benfrakturer hos patienter som behandlas med SSRI eller tricykliska antidepressiva medel. Mekanismen är okänd.

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Avbrytande av SSRI/SNRI (särskilt om 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, förvirring, 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 en 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea.  
Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## 4.9 Överdoser

### Toxicitet

Klinisk erfarenhet av överdosering med escitalopram är begränsad, och i många fall har samtidig överdos av andra läkemedel varit inblandad. I en majoritet av fallen har milda eller inga symtom alls 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

Överdoser av escitalopram har främst rapporterats orsaka symtom som rör det centrala nervsystemet (yrsel, tremor, agitation, i sällsynta fall har serotonergt syndrom konstaterats, kramper och koma), magtarmkanalen (illamående eller kräkningar) och det kardiovaskulära systemet (hypotoni, takykardi, förlängd QT-tid och arytmier) samt elektrolyt- och vätskebalansrubbingar (hypokalemi, hyponatremi).

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Fria luftvägar ska försäkras och upprätthållas, adekvat syresättning försäkras och andningsfunktionen säkerställas. Ventrikelsköljning och användning av medicinskt kol bör övervägas. Ventrikelsköljning ska genomföras så snart som möjligt efter en oral överdos. Dessutom rekommenderas övervakning av kardiella och vitala funktioner samt allmän symtomatisk stödbehandling.

Vid överdos rekommenderas EKG-övervakning av patienter med kongestiv hjärtsvikt eller bradyarytmi, som samtidigt använder andra läkemedel som förlänger QT-tiden eller som har förändringar i ämnesomsättningen (t.ex. leverinsufficiens).

## 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 serotonintransportproteinet. Escitalopram 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<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> och D<sub>2</sub>; alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>- och beta-adrenerga receptorer; histamin H<sub>1</sub>, kolinerga muskarinreceptorer; benzodiazepin- och opioidreceptorer. Hämmningen av serotoninåterupptaget är den enda sannolika verkningsmekanismen som förklarar escitaloprams farmakologiska och kliniska effekter.

### Farmakodynamisk effekt

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie hos friska frivilliga individer var ändringen i QTc-tid (Fridericia-korrigerad) i EKG från baslinjen 4,3 ms (90 % konfidensintervall: 2,2–6,4) för dosen 10 mg/dag och 10,7 ms (90 % konfidensintervall: 8,6–12,8) för dosen 30 mg/dag, d.v.s. en dos som överstiger den normala dygnsdosen (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

### Klinisk effekt

#### *Egentlig depression*

Effekten av escitalopram har visats vid akut behandling av egentliga depressioner i tre av fyra dubbelblinda, placebokontrollerade korttidsstudier (8 veckor). 274 patienter som svarat på behandlingen i en inledande öppen behandlingsperiod med escitalopram på 8 veckor randomiserades till antingen escitalopram med samma dos som tidigare (10 mg eller 20 mg/dag) eller placebo för en period på upp till 36 veckor. Hos de patienter som erhöll fortsatt behandling med escitalopram var tiden till återfall under de följande 36 veckorna signifikant längre än hos dem som erhöllit placebo.

#### *Social fobi*

Escitalopram var effektivt i tre korttidsstudier (12 veckor) och även i en 6-månaders studie av återfallsförebyggande effekt vid social fobi hos de patienter som uppnått terapi under den inledande behandlingen. I en 24-veckors ”dose-finding”-studie har effekt visats med 5, 10 och 20 mg escitalopram.

#### *Generaliserat ångestsyndrom*

Escitalopram i doser på 10 och 20 mg/dag var effektivt i alla de fyra placebokontrollerade studier som utförts.

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 % som uppnådde åtminstone en tillfällig symtomåtergång (remission).

Kvarstående effekt sågs efter vecka 1.

Bibehållande effekt av escitalopram 20 mg/dag har visats i en 24–76 veckor lång randomiserad studie hos 373 patienter som initialt svarat på behandlingen i en öppen 12-veckors studie.

#### *Tvångssyndrom*

I en randomiserad, dubbelblind, klinisk studie observerades en skillnad mellan escitalopram 20 mg/dag och placebo avseende det totala Y-BOCS-värdet efter 12 veckors behandling. Efter 24 veckor var effekten av både escitalopram 10 och 20 mg/dag signifikant överlägsen i jämförelse mot placebo.

Förhindrande av återfall har visats 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 egenskaper

### 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 förväntas vara cirka 80 %, i likhet med racemiskt citalopram.

### Distribution

Distributionsvolymen ( $Vd\beta/F$ ) 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. Alternativt kan en kväveoxidmetabolit uppkomma genom oxidation av kvävegruppen. 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. Till en viss mån kan metabolismen också medieras via enzymerna CYP3A4 och CYP2D6.

### Eliminering

Elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) efter upprepad dosering är ca 30 timmar och oral plasmaclearance ( $Cl_{oral}$ ) ca 0,6 l/min. Huvudmetaboliterna har markant längre halveringstider. Escitalopram och dess huvudmetaboliter elimineras troligen såväl via levern (metabolism) som renalt, och den övervägande delen av en dos utsöndras som metaboliter i urinen.

### Linjäritet

Escitaloprams farmakokinetik är linjär. Steady state-plasmanivåer nås inom ca 1 vecka. Medelkoncentrationen vid steady-state är 50 nmol/l (20–125 nmol/l) vid dagliga doser på 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 A och B) var halveringstiden för escitalopram ungefär dubbelt så lång och exponeringen 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 lätt ökning av läkemedelshalten konstaterats med racemiskt citalopram. Plasmakoncentrationerna av metaboliterna har ej studerats, men de kan vara förhöjda (se avsnitt 4.2).

### Polymorfism

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 har konstaterats ha dubbelt så höga plasmakoncentrationer av escitalopram i jämförelse mot snabba metaboliserare. Inga betydande

förändringar i koncentrationerna har observerats hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 (se avsnitt 4.2).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ett komplett undersökningsprogram med gängse prekliniska studier har inte genomförts med escitalopram, eftersom toxikokinetiken och toxikologin hos escitalopram och citalopram hos råtta visat sig vara likartade. Alla citalopramresultat kan därför anses gälla även för escitalopram.

I jämförande toxikologiska studier i råtta orsakade escitalopram och citalopram hjärttoxicitet (såsom hjärtinsufficiens) efter några veckors behandling med doser som resulterade i allmän toxicitet. Hjärttoxiciteten tycktes korrelera mer till maximala plasmakoncentrationer än till systemisk exponering (AUC = area under the curve). 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 exponeringen vid klinisk användning. Dessa fynd är troligen relaterade till en överdriven påverkan på biogena aminer, d.v.s. sekundära till de primära farmakologiska effekterna, och de resulterar i hemodynamiska effekter (minskning av koronarblodflöde) och ischemi. Den exakta mekanismen för den kardiotoxiska effekten i råtta är ändå inte känd. Klinisk erfarenhet med citalopram, och erfarenhet från kliniska studier med escitalopram, tyder inte på att dessa observationer skulle ha någon klinisk betydelse.

Vid en längre tids behandling med escitalopram och citalopram hos råtta har ökade halter av fosfolipider observerats i vissa vävnader, som lungor, bitestiklar och lever. Fynden i bitestiklar och lever observerades vid läkemedelshalter motsvarande dem hos människa. Effekten är reversibel vid utsättande av behandlingen. Ackumulering av fosfolipider (fosfolipidos) i djur har observerats i samband med många läkemedel i form av amfifila katjoner. Det är inte känt om detta har någon signifikant betydelse för människa.

I studier gällande toxikologiska effekter på fosterutveckling hos råtta observerades embryotoxiska effekter (minskad fostervikt och en reversibel försening av benbildning) vid AUC-värden överstigande exponeringen vid klinisk användning. Ingen ökad frekvens av missbildningar observerades. En pre- och postnatal studie visade minskad överlevnad under digivningsperioden vid en systemisk exponering (AUC) som markant överskred den nivå som förekommer vid klinisk användning.

Data från djurstudier har visat att citalopram inducerar avvikelser i spermerna, en minskning i fertilitets- och graviditetsindex samt en minskning i antalet implantationer vid betydligt högre läkemedelshalter än den exponering människor utsätts för. Det finns inga djurdata gällande denna aspekt för escitalopram.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Kroskarmellosnatrium  
Talk  
Magnesiumstearat

Filmdragering  
Hypromellos 6cP  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 6000

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Blister av PVC/PVDC/Al  
Förvaras vid högst 25 °C.

Plastburk (polyetylen)  
Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/PVDC/Al  
14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 och 200 filmdragerade tabletter.

Plastburk (polyetylen)  
**5 mg och 10 mg:** 100 och 200 filmdragerade tabletter.  
**15 mg och 20 mg:** 100 filmdragerade tabletter.

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**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 24583  
10 mg: 24584  
15 mg: 24585  
20 mg: 24586

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19.4.2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 1.10.2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.5.2023