

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escitalopram Holsten 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Escitalopram Holsten 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Escitalopram Holsten 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Escitalopram Holsten 5 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 5 mg essitalopraamia.

Escitalopram Holsten 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 10 mg essitalopraamia.

Escitalopram Holsten 20 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 20 mg essitalopraamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Escitalopram Holsten 5 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5" ja toinen puoli on sileä.

Escitalopram Holsten 10 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10" ja toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Escitalopram Holsten 20 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä "9" jakourteen vasemmalla puolella ja "3" oikealla puolella.

Tabletin toisella puolella on merkintä "7463".

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.

Pakko-oireisen häiriön hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Yli 20 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

##### Vakavat masennustilat

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

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

#### Paniikkihäiriön 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 vuorokaudessa. Tavallisesti 2-4 viikon hoito on tarpeen oireiden lievittämiseksi. Annosta voidaan myöhemmin potilaan yksilöllisen vasteen mukaan joko laskea 5 mg:aan tai nostaa korkeintaan 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.

#### 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 (>65-vuotiaat)

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

Essitalopraamin tehoa sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ei ole tutkittu iäkkäillä.

#### Pediatriset potilaat

Escitalopram Holsten -valmistetta ei tule käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.4).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen soveltaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikkea 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 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 tulisi välttää. Lopettamiseen liittyvien oireiden riskin pienentämiseksi essitalopraamin käyttö tulisi lopettaa pienentämällä annosta vähitellen vähintään yhden tai kahden viikon kuluessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen vähentämisen tai lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen ilmenee vaikeita oireita, voidaan harkita lääkityksen aloittamista uudelleen käyttäen samansuuruisista annosta kuin aiemmin. Tämän jälkeen annoksen pienentämistä voidaan jatkaa, mutta aiempaa hitaammin.

### Antotapa

Escitalopram Holsten annostellaan kerran päivässä ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

## **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 serotoniinireyhtymän vaaran vuoksi, mikä ilmenee levottomuutena, vapinana, lämmön nousuna jne. (ks. kohta 4.5).

Serotoniinireyhtymän 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-aikaa 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

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

### Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Paniikkihäiriöpotilaiden ahdistuneisuus saattaa lisääntyä masennuslääkehoidon alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio lievittyy yleensä kahden viikon sisällä hoitoa jatkettaessa. Paradoksaalisen ahdistuneisuuden välttämiseksi kannattaa käyttää alkuun pieniä annoksia (ks. kohta 4.2).

### Kouristuskohtaukset

Essitalopraamin käyttö on keskeytettävä, jos aiemmin kouristuskohtauksia kokemattomalle potilaalle ilmaantuu sellaisia, tai jos potilaan kouristuskohtausten määrä lisääntyy (koskee potilaita, joilla on aiemmin todettu epilepsia). SSRI-lääkkeiden käyttöä on vältettävä hoidettaessa potilaita, jotka

sairastavat huonossa hoitotasapainossa olevaa epilepsiaa. Hyvässä hallinnassa olevan epilepsian yhteydessä potilaan tilannetta on seurattava huolellisesti.

### Mania

SSRI-lääkkeiden käytössä on syytä varovaisuuteen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt maniaa tai hypomaniaa. SSRI-lääkkeiden käyttö on lopetettava, jos potilaalle tulee maaninen vaihe.

### Diabetes

SSRI-lääkehoito saattaa 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, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin Escitalopram Holsten -valmistetta 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 ilmennyt itsemurhaan liittyviä tapahtumia, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat tunnetusti alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaille (ja heidän hoitajilleen) on kerrottava tarpeesta seurata tilannetta mahdollisen kliinisen huononemisen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten ja tavallisesta poikkeavien käytösmuutosten varalta, ja potilaita on kehotettava hakeutumaan lääkärin hoitoon välittömästi, jos tällaisia oireita ilmenee.

### 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 kehitty 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, sairastaa kirroosia, tai käyttää muuta sellaista lääkitystä, joka saattaa aiheuttaa hyponatremiaa.

### Verenvuoto

SSRI-lääkkeitä käytettäessä on raportoitu pitkittyneitä ihonsisäisiä verenvuotoja, kuten ekkymoosia 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 verihäiriöiden toimintaan (kuten atyyppisten neuroleptien, fentiatsiinien, useimpien trisyklisten depressiolääkkeiden, asetyylisalisyylihapon, tulehduskipulääkkeiden (NSAID), tiklopidiin tai dipyridamolin kanssa) tai jos potilaalla on anamneesissa verenvuotohäiriötä.

### 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 sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin 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, on SSRI-lääkkeen ja serotonergisen lääkkeen käyttö heti lopetettava 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 haittatahtumia 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 parestesiat ja sähköiskun tapaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta saattavat joillakin potilailla olla vaikeita. 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 essitalopraamihoitoa lopetettaessa annosta tulisi pienentää vähitellen usean viikon tai kuukauden kuluessa potilaan tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2 Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet).

### Sepelvaltimotauti

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

### QT-ajan pidentyminen

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

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

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

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

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

#### 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.

#### Ahdaskulmaglaukooma

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

#### 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-aiheet lääkeyhdistelmät:

##### *Irreversiibeli, 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 käyttö yhdessä epäselektiivisten, irreversiibelien MAO-estäjien kanssa 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 (kuten moklobemidin) yhdistelmähoito on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos näiden yhdistäminen osoittautuu tarpeelliseksi, lääkitys on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla ja potilaan tilaa on seurattava tehostetusti.

##### *Reversiibeli, epäselektiivinen MAO-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 yhtäaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini laskimonsisäisesti, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini), jne., on vasta-aiheista.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta:

#### Serotonergiset lääkevalmisteet

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden (kuten tramadolin, sumatriptaenin ja 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, 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, joten varovaisuus on tarpeen käytettäessä SSRI-lääkkeitä tällaisten lääkkeiden kanssa.

#### Mäkikuisma

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

#### Verenvuoto

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan oraalistien antikoagulanttien kanssa saattaa muuttaa antikoagulanttivaikutusta. Jos potilas käyttää oraalisia antikoagulantteja, veren hyytymistä on seurattava tarkasti essitalopraamihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa (ks. kohta 4.4).  
Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta (ks. kohta 4.4).

#### Alkoholi

Essitalopraamilla ja alkoholilla ei ole odotettavissa olevia farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Alkoholia ei kuitenkaan suositella käytettäväksi tämän, kuten ei muidenkaan, psykyenlääkkeiden kanssa.

#### Lääkevalmisteet jotka aiheuttavat hypokalemiata/hypomagnesemiaa

Varovaisuus on tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään hypokalemiata/hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita, koska nämä tilat lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä (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 (demetyloidun essitalopraamin) 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 entsyymienestäjä, 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, kun essitalopraamia käytetään samanaikaisesti CYP2C19-estäjien (kuten omepratsolin, esomepratsolin, flukonatsolin, fluvoksamiinin, lansopratsolin tai tiklopidiinin) tai simetidiinin kanssa. Essitalopraamiannosta voidaan joutua pienentämään samanaikaisen hoidon aikana todettujen haittavaikutusten perusteella (ks. kohta 4.4).

#### Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Essitalopraami on CYP2D6-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 (sydämen vajaatoiminnan hoidossa) ja jotkut pääasiassa CYP2D6:n metaboloimat keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet, kuten masennuslääkkeistä desipramiini, klomipramiini ja nortriptiiliini, 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). Escitalopram Holsten -valmistetta 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 lääkkeen käytön lopettamiseen liittyviä oireita. 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 synnytyksestä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

### Imetys

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

### Fertilitetti

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



siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiiliteettiin 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- tai suorituskykyä. Potilaita on syytä varoittaa, että lääkitys saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

##### Taulukkomuotoinen 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.

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

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

hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\,000$ ) tai tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Melko harvinaiset	Painon lasku
	Tuntematon	Hyponatremia, anoreksia <sup>1</sup>
Psykkiset 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 <sup>2</sup>
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky

	Yleiset	Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina
	Melko harvinaiset	Makuaistin häiriö, unihäiriö, pyörtyminen
	Harvinaiset	Serotoniinioireyhtymä
	Tuntematon	Dyskinesia, liikehäiriö, kouristus, psykomotorinen levottomuus/akatisia <sup>1</sup>
Silmät	Melko harvinaiset	Mydriaasi, näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Takykardia
	Harvinaiset	Bradykardia
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen EKG:ssä, Kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia.
Verisuonisto	Tuntematon	Ortostaattinen hypotonia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Sinuiitti, haukottelu
	Melko harvinaiset	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi
	Yleiset	Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen
	Melko harvinaiset	Maha- ja suolistoverenvuodot (myös peräsuolella)
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksatulehdus, epänormaali maksan toimintakoe
Iho ja ihonalainen kudokset	Yleiset	Lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinaiset	Urtikaria, alopesia, ihottuma, kutina
	Tuntematon	Ekkymoosi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Arthralgia, myalgia
Munuaiset ja virtsatie	Tuntematon	Virtsauampi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Miehillä: ejakulaatiohäiriö, impotenssi
	Melko harvinaiset	Naisilla: metrorragia, menorragia
	Tuntematon	Galaktorrea, synnytyksenjälkeinen verenvuoto <sup>3</sup>  Miehillä: priapismi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys, kuume
	Melko harvinaiset	Turvotus

<sup>1</sup> Näitä tapahtumia 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., 4.6).

#### QT-ajan pidentyminen

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

#### Luokkavaikutukset

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä 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, tuntehäiriöt (kuten parestesiat ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja menevät itsestään ohi, mutta joillain potilailla ne voivat olla vaikeita tai pitkittyneitä.

Essitalopraamihoito tulisikin lopettaa asteittain (ks. kohdat 4.2 ja 4.4), kun hoito ei enää ole tarpeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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 (hypokalemiaa, hyponatremiaa).

## Hoito

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Varmista että hengitystiet ovat avoimet ja pidä ne avoimina, varmista riittävä hapetus ja keuhkotuuletus. Mahahuuhtelua ja aktiivihien käyttöä tulee harkita. Oraalisessa yliannostuksessa mahahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian. Sydämen toiminnan ja elintoimintojen seuraaminen sekä tavallinen oireenmukainen tukihoido on tarpeen.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: depressiolääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N 06 AB 10

#### 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<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, DA D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptorit,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -adrenergiset reseptorit, histamiinin H<sub>1</sub>-reseptorit, kolinergiset muskariinireseptorit, bentsodiatsepiinin reseptorit ja opioidireseptorit.

Serotoniinin (5-HT) takaisinoton esto on ainut tunnettu vaikutusmekanismi, joka selittää essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 4.3 ms (90 % luottamusväli: 2.2 - 6.4) 10 mg:n päiväannoksella ja 10.7 ms (90 % luottamusväli: 8.6 - 12.8) 30 mg:n päiväannoksella (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 and 4.9).

#### Kliininen teho

##### *Vaikeat masennustilat*

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

##### *Sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö*

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.

##### *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 hapettua. 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-entsyymien 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 (>65-vuotiaat)

Essitalopraami eliminoituu hitaammin iäkkäillä potilailla nuorempiin verrattuna. Iäkkäillä potilailla systeeminen altistus (AUC) on noin 50 % suurempi nuoriin vapaaehtoisiin 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 metaboliittien verrattuina. Merkittäviä pitoisuuksien muutoksia ei havaittu hitaan metabolian potilailla CYP2D6:n suhteen (ks. kohta 4.2).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tehdyissä vertailevissa toksikologisissa tutkimuksissa essitalopraami ja sitalopraami aiheuttivat kardiotoksisia vaikutuksia, kuten sydämen vajaatoimintaa, muutaman viikon hoidon jälkeen annoksilla, jotka aiheuttivat yleisiä toksisia vaikutuksia. Kardiotoksisuus 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 (koronaarivirtauksen vähenemiseen) 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, amfiifilisiä 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 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  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Steariinihappo  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta

Purkkipakkaukset:

- Kestoaika: 2 vuotta
- Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 100 vuorokautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus. Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia sekä perforoitu kerta-annosläpipainopakkaus, jossa 50x1 kalvopäällysteistä tablettia.

40 ml HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen Child Resistant Closure (CRC) -korkki. Pakkauskoko 100 kalvopäällysteistä tablettia.

60 ml HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen CRC-korkki. Pakkauskoko 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Holsten Pharma GmbH  
Hahnstrasse 31-35  
60528 Frankfurt am Main  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg: 24748  
10 mg: 24749  
20 mg: 24750

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. elokuuta 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.03.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Escitalopram Holsten 5 mg filmdragerade tabletter  
Escitalopram Holsten 10 mg filmdragerade tabletter  
Escitalopram Holsten 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Escitalopram Holsten 5 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller escitalopramoxalat motsvarande 5 mg escitalopram  
Escitalopram Holsten 10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller escitalopramoxalat motsvarande 10 mg escitalopram  
Escitalopram Holsten 20 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller escitalopramoxalat motsvarande 20 mg escitalopram

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Escitalopram Holsten 5 mg: Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "5" på ena sidan av tablett och slät på den andra sidan av tablett.

Escitalopram Holsten 10 mg: Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "10" på ena sidan av tablett och med brytskåra på den andra sidan av tablett.  
Tablett kan delas i två lika stora doser.

Escitalopram Holsten 20 mg: Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, med brytskåra på ena sidan och präglad med "9" på vänster sida om skåran och "3" på höger sida om skåran. Den andra sidan av tablett är präglad med "7463".  
Tablett 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 tvångssyndrom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

##### Egentliga depressioner

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



Vanligen lindras depression inom 2 till 4 veckor. Efter symtomlindring krävs en fortsatt behandlingsperiod på minst 6 månader för att bibehålla behandlingsresultatet.

#### 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 ytterligare till maximalt 20 mg dagligen.

Maximal effekt vid behandling av paniksyndrom nås efter cirka 3 månader. Behandlingen ska pågå i flera månader.

#### Social fobi

Vanlig dosering är 10 mg en gång dagligen. Vanligen krävs 2-4 veckors behandling för att uppnå symtomlindring. Dosen kan därefter, beroende på individuellt behandlingssvar, 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 konsolidera behandlingsresultatet. Långtidsbehandling av patienter som svarat på behandling har studerats i 6 månader och kan övervägas på individuell bas för att förebygga återfall. Behandlingssvaret ska 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 läkemedelsbehandling jämfört med beteendeterapi har inte utvärderats. Läkemedelsbehandling utgör en del av en övergripande behandlingsstrategi.

#### Tvångssyndrom

Initial dosering är 10 mg en gång dagligen. Beroende på individuellt behandlingssvar 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.

Behandlingseffekt och dos ska utvärderas med regelbundna mellanrum (se avsnitt 5.1).

#### Äldre (> 65 år)

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

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

#### Pediatrik population

Escitalopram Holsten 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 ska iakttas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR}$  mindre än 30 ml/min) (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 individuellt behandlingssvar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen. Försiktighet ska iakttas och extra varsam dositering utföras 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 individuellt behandlingssvar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen (se avsnitt 5.2).

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Hastigt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med escitalopram ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst 1 till 2 veckor för att minska risken för utsättningssymtom (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 mer gradvis takt.

#### Administreringssätt

Escitalopram Holsten administreras en gång dagligen och kan tas med eller utan föda.

### **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 o.s.v. (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).

#### Pediatrisk population

Escitalopram Holsten ska inte användas vid behandling av pediatriska patienter. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos pediatriska patienter som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos pediatriska 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 i början 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 avbrytas, 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 försämring av depressionen

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring av sjukdomen inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, ska patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken ökar under de tidiga förbättringsfaserna.

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

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och ska observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Riskpatienter ska följas noga särskilt under de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) ska 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, vilket karakteriseras av en subjektivt obehaglig eller ångestfylld rastlöshet och ett behov av att röra på sig, ofta med en 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 särskilda riskfaktorer såsom äldre, patienter med cirros eller vid samtidig användning av andra läkemedel som kan ge hyponatremi.

### Blödningar

Det föreligger rapporter om förlängda hudblödningar i form av ekkymoser och purpura vid behandling med SSRI-läkemedel. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) 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 och dipyridamol) samt till patienter med känd blödningsbenägenhet.

### Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

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

### Serotonergt syndrom

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

Serotonergt syndrom har rapporterats hos vissa patienter som använt SSRI samtidigt med serotonergt verkande läkemedel. En kombination av symtom som agitation, tremor, myoklonier och hypertermi kan indikera utveckling av detta tillstånd. Skulle detta inträffa, ska såväl SSRI-behandling som behandling med det serotonerga läkemedlet avbrytas och symptomatisk behandling insättas.

### Johannesört

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

### Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

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

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

### Kranskärslsjukdomar

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

### Förlängning av QT-intervallet

Escitalopram har visat sig orsaka en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär 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 ska ett EKG övervägas innan behandlingen påbörjas.

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

### 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.

### Glaukom med sluten kammarvinkel (trångvinkelglaukom)

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

### Hjälpämne

#### *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 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 (såsom moklobemid) kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om kombinationen skulle bedömas vara nödvändig, ska behandlingen påbörjas med den lägsta rekommenderade doseringen och den kliniska övervakningen bör utökas.

##### *Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)*

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

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

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

##### *Förlängning av QT-intervallet*

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

## Kombinationer som kräver försiktighet

### Serotonergt verkande läkemedel

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

### Läkemedel som sänker kramptröskeln

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

### Litium, tryptofan

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

### Johannesört

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

### Blödningar

Escitalopram kombinerat med perorala antikoagulantia kan resultera i ändrad koagulation. Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia ska följas noggrant när behandling med escitalopram påbörjas eller avslutas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan öka blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4.).

### Alkohol

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

### Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi

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

## FARMAKOKINETISKA INTERAKTIONER

### Effekter av andra läkemedel på escitaloprams farmakokinetik

Escitaloprams metabolism katalyseras i huvudsak av CYP2C19. Eventuellt kan också CYP3A4 och CYP2D6 vara inblandade, dock i mindre omfattning. Metabolismen av den aktiva metaboliten S-DCT (demetylerat escitalopram) förefaller delvis 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 plasmakoncentrationer 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 plasmakoncentrationer av escitalopram. Försiktighet tillrådes vid samtidig administrering av escitalopram och cimetidin. En dosjustering kan krävas.

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

#### Effekt av escitalopram på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

*In vitro* studier har visat att escitalopram också kan ge en svag hämning av CYP2C19. Försiktighet ska iakttas 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). Escitalopram Holsten ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och endast efter noggrant övervägande av risk/nytta-förhållandet.

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

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

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1 000 graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer i genomsnitt 1 till 2 fall PPHN per 1 000 graviditeter.

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

Data från djurstudier har visat att citalopram kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI-preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel.

Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

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

Även om det är visat att escitalopram inte påverkar intellektuella funktioner eller psykomotorisk förmåga, kan varje psykoaktivt läkemedel påverka omdömes- och prestationsförmåga. 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.

### Förteckning över biverkningar i tabellform

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

Frekvenserna baserar sig på resultat från kliniska prövningar och är inte placebokorrigerade.

Frekvenserna definieras enligt följande:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (ADH)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, ökad aptit, viktökning
	Mindre vanliga	Viktminskning
	Ingen känd frekvens	Hyponatremi, anorexi <sup>1</sup>
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest, rastlöshet, onormala drömmar, minskad libido Kvinnor: anorgasmi
	Mindre vanliga	Bruxism, agitation, nervositet, panikattacker, konfusionstillstånd
	Sällsynta	Aggression, depersonalisation, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Mani, suicidtankar, suicidalt beteende <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Insomnia, somnolens, yrsel, parestesi, tremor
	Mindre vanliga	Smakförändringar, sömnstörningar, synkope



	Sällsynta	Serotonergt syndrom
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi, koordinationssvårigheter, konvulsion, psykomotorisk rastlöshet/akatisi <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 vid EKG, ventrikulär arytm i inklusive Torsade 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 hemorragia (inklusive rektal hemorragia)
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit, onormala leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Ökad svettning
	Mindre vanliga	Urtikaria, alopeci, hudutslag, 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, postpartumblödning <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-läkemedel.

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

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

#### Förlängning av QT-intervallet

Fall med QT-intervallförlängning och ventrikulär arytm (inklusive Torsade de Pointes) har rapporterats efter lansering, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller någon annan hjärtsjukdom (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 som behandlas med SSRI eller tricykliska antidepressiva, visar en ökad risk för benfraktur. Verkningsmekanismen för den ökade risken för benfraktur är okänd.

#### Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Avbrytande av SSRI/SNRI (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar är de oftast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom milda eller 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 har samtidig överdos av andra läkemedel varit 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 även något annat läkemedel varit inblandad. Doser mellan 400 och 800 mg av enbart escitalopram har intagits utan svåra symtom.

#### Symtom

Symtom vid rapporterad överdosering med escitalopram inkluderar symtom främst relaterade till det centrala nervsystemet (från yrsel, tremor och agitation till sällsynta fall med serotonergt syndrom, konvulsion och koma), magtarmkanalen (illamående/kräkningar), kardiovaskulära symtom (hypotoni, takykardi, förlängning av QT-intervallet och arytm) samt elektrolyt-/vätskebalansrubning (hypokalemi, hyponatremi).

## Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Fria luftvägar ska etableras, adekvat syresättning och andningsfunktion säkerställas. Ventrikelsköljning och användning av medicinskt kol ska övervägas. Ventrikelsköljning ska genomföras så snart som möjligt vid oral överdosering. Det är nödvändigt med övervakning av kardiella och vitala funktioner tillsammans med allmän symtomatisk behandling.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Escitalopram är en selektiv hämmare av serotonin (5-HT)-återupptag med hög affinitet till det primära bindningsstället på serotonintransportproteinen. Escitalopram binder också till ett allosteriskt bindningsställe med 1000 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>-receptorer, adrenerga receptorer alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> och beta, histamin H<sub>1</sub>, muskarina kolinerga, benzodiazepin- och opioidreceptorer.

Hämningen av serotonin (5-HT)-återupptaget är den enda kända verkningsmekanismen, som förklarar escitaloprams farmakologiska och kliniska effekter.

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Egentliga depressioner*

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

##### *Social fobi*

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

##### *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 signifikant mer effektiva jämfört med 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 egenskaper

### Absorption

Absorptionen är nästan fullständig och oberoende av samtidigt födointag. Medelvärdet för tid till maximal koncentration (medel  $t_{max}$ ) är 4 timmar vid upprepad dosering. Den absoluta biotillgängligheten för escitalopram är 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-enzym. Visst bidrag är möjligt från enzymerna CYP3A4 och CYP2D6.

### Eliminering

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

### Linjäritet

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

### Äldre (> 65 år)

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

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-kriterier A och B), var halveringstiden för escitalopram cirka 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 läkemedelskoncentration av racemiskt citalopram observerats. Plasmakoncentrationerna av metaboliterna har ej studerats, men de kan vara förhöjda (se avsnitt 4.2).

### Polymorfism

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I jämförande toxikologiska studier i råttor orsakade escitalopram och citalopram hjärttoxicitet, inkluderande kronisk hjärtinsufficiens, efter några veckors behandling med doser som resulterade i allmän toxicitet. Hjärttoxiciteten tycktes korrelera mer till maximala plasmakoncentrationer än till systemisk exponering (AUC = area under the curve). Maximala plasmakoncentrationer vid noll-effektnivå överskred (8-faldigt) nivåerna vid klinisk användning, medan AUC för escitalopram endast var 3–4 gånger högre än exponeringen vid klinisk användning. För citalopram var AUC för S-enantiomeren 6–7 gånger högre än exponering vid klinisk användning. Dessa fynd är troligen relaterade till en överdriven påverkan på biogena aminer, d.v.s. sekundära till de primära farmakologiska effekterna, vilket resulterar i hemodynamiska effekter (minskning av koronarblodflöde) och ischemi. Den exakta mekanismen för den kardiotoxiska effekten i råttor är inte känd. Klinisk erfarenhet med citalopram och kliniska studier med escitalopram tyder inte på att dessa observationer har någon klinisk korrelation.

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

I studie av toxikologiska effekter på fosterutveckling i råttor 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 klart över dem som ses vid klinisk användning.

Data från djurstudier har visat att citalopram påverkar spermakvaliteten, inducerar en minskning i fertilitetsindex och graviditetsindex samt minskning i antalet implantationer vid exponeringar som är klart 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  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Kroskarmellosnatrium  
Stearinsyra  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 400

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Blister: 3 år.

Burk:

- Hållbarhet: 2 år

- Hållbarhet efter första öppnandet: 100 dagar

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt och fukt känsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC/aluminiumblisterförpackning. Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200 och 500 filmdragerade tabletter samt perforerad endos-blisterförpackning med 50 x 1 filmdragerade tabletter.

40 ml HDPE-burk med barnsäker Child Resistant Closure (CRC)-kork. Förpackningsstorlek 100 filmdragerade tabletter.

60 ml HDPE-burk med barnsäker CRC-kork. Förpackningsstorlek 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Holsten Pharma GmbH  
Hahnstrasse 31-35  
60528 Frankfurt am Main  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 24748  
10 mg: 24749  
20 mg: 24750

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

Datum för det första godkännandet: 18 augusti 2009

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.03.2023