

1. LEGEMIDLETS NAVN

CIPRALEX 5 mg filmdrasjerte tabletter
CIPRALEX 10 mg filmdrasjerte tabletter
CIPRALEX 15 mg filmdrasjerte tabletter
CIPRALEX 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cipralex 5 mg: Hver tablett inneholder 5 mg escitalopram (som oksalat)
Cipralex 10 mg: Hver tablett inneholder 10 mg escitalopram (som oksalat)
Cipralex 15 mg: Hver tablett inneholder 15 mg escitalopram (som oksalat)
Cipralex 20 mg: Hver tablett inneholder 20 mg escitalopram (som oksalat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

Cipralex 5 mg: Rund, hvit, filmdrasjert tablett, 6 mm, merket "EK" på en side.
Cipralex 10 mg: Oval, hvit, filmdrasjert tablett med delestrek, 8 x 5,5 mm, merket "E" og "L" på hver side av delestreken på en side av tabletten.
Cipralex 15 mg: Oval, hvit, filmdrasjert tablett med delestrek, 9,8 x 6,3 mm, merket "E" og "M" på hver side av delestreken på en side av tabletten.
Cipralex 20 mg: Oval, hvit, filmdrasjert tablett med delestrek, 11,5 x 5,7 mm, merket "E" og "N" på hver side av delestreken på en side av tabletten .

Tabletter 10, 15 og 20 mg kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av depressive episoder.

Behandling av panikkklidelse med eller uten agorafobi.

Behandling av sosial fobi.

Behandling av generalisert angstlidelse.

Behandling av tvangslidelse (OCD).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Sikkerheten av doser på over 20 mg daglig er ikke vist.

Depressive episoder:

Normal dosering er 10 mg én gang daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til maksimalt 20 mg daglig.

Vanligvis er 2-4 ukers behandling nødvendig for å oppnå antidepressiv respons. Etter bedring av symptomene bør behandlingen fortsette i minst 6 måneder for å vedlikeholde responsen.

Panikklidelse med eller uten agorafobi

Anbefalt startdose er 5 mg daglig den første uken, før dosen økes til 10 mg daglig. Dosen kan økes til maksimalt 20 mg daglig avhengig av individuell respons.

Maksimal effekt nås etter ca. 3 måneder. Behandlingen varer i flere måneder.

Sosial fobi

Anbefalt dose er 10 mg daglig. Symptomlindring oppnås vanligvis først etter 2-4 ukers behandling. Avhengig av individuell respons, kan dosen deretter reduseres til 5 mg eller økes til maksimum 20 mg daglig.

Sosial fobi er en sykdom med et kronisk forløp og 12 ukers behandling anbefales for å vedlikeholde respons. Langtidsbehandling av respondere er undersøkt i 6 måneder, og har vist seg på individuell basis å hindre tilbakefall. Effekt av behandlingen bør vurderes regelmessig.

Sosial fobi er en vel definert diagnose for en sykdom og bør ikke forveksles med overdreven sjenerthet. Medikamentell behandling kun er indisert når sykdommen begrenser yrkesmessige og sosiale aktiviteter.

Denne behandlingen er ikke vurdert i forhold til kognitiv adferdsterapi. Medikamentell behandling er en del av en samlet behandlingsstrategi.

Generalisert angstlidelse

Startdose er 10 mg en gang daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til maksimum 20 mg daglig.

Langtidsbehandling av respondere er undersøkt hos pasienter som fikk 20 mg/dag i minst 6 måneder. Behandlingseffekt og dosering bør revurderes med jevne mellomrom (se punkt 5.1)

Tvangslidelse (OCD)

Anbefalt startdose er 10 mg en gang daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til maksimum 20 mg daglig.

OCD er en kronisk sykdom, og pasientene bør derfor behandles tilstrekkelig lenge inntil en er sikker på at de er symptomfrie. Behandlingseffekt og dosering bør revurderes med jevne mellomrom (se punkt 5.1).

Eldre (> 65 år)

Startdose er 5 mg daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til 10 mg daglig (se pkt. 5.2)

Effekten av Cipralex er ikke undersøkt hos eldre med sosial fobi.

Pediatrisk populasjon

Cipralex bør ikke brukes til barn og unge under 18 år (se punkt 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å endre dosen hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCR mindre enn 30 ml/min.) (se punkt 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

En start dose på 5 mg daglig de første to behandlingsukene anbefales til pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til 10 mg daglig.

Forsiktighet og ekstra omhyggelig dosetitrering anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se punkt 5.2).

Sakte metaboliserere av CYP 2C19

En startdose på 5 mg daglig de første to behandlingsukene anbefales for pasienter som er kjent som sakte metaboliserere av CYP2C19. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til 10 mg daglig (se punkt 5.2).

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen med escitalopram avsluttes bør dosen gradvis reduseres over minst en til to uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se punkt 4.4 og 4.8). Hvis det oppstår utålelige symptomer når dosen reduseres eller ved seponering av behandlingen bør en vurdere å gjenoppta behandlingen med tidligere forskrevet dose. Legen kan så anbefale en mer gradvis reduksjon av dosen.

Administrasjonsmåte

Ciprallex administreres som en enkelt dose daglig og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1.

Samtidig behandling med ikke-selektive, irreversible MAO-hemmere er kontraindisert pga. risiko for serotonergt syndrom med agitasjon, tremor, hypertermi etc. (se punkt 4.5).

Kombinasjon av escitalopram med reversible MAO-A-hemmere (for eksempel moklobemid) eller den reversible, ikke-selektive MAO-hemmeren linezolid er kontraindisert pga. risiko for serotonergt syndrom (se punkt 4.5).

Escitalopram er kontraindisert hos pasienter med kjent QT-forlengelse eller medfødt forlenget QT-syndrom.

Escitalopram er kontraindisert ved samtidig administrering av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende advarsler og forsiktighetsregler gjelder den farmakoterapeutiske klassen SSRI (Selektive Serotonin Reopptaks Inhibitorer).

Pediatrisk populasjon

Ciprallex bør ikke brukes til behandling av pediatrisk populasjon. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), og fientlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos pediatrisk populasjon behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn til suicidale symptomer. I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos pediatrisk populasjon med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Paradoksal angst

Noen pasienter med panikkklidelse kan oppleve økning i angstsymptomer i begynnelsen av behandlingen med antidepressiva. Denne paradoksale reaksjonen avtar vanligvis innen de to første behandlingsukene ved fortsatt behandling. Lav startdose anbefales for å redusere muligheten for angstskapende effekt (se punkt 4.2).

Kramper

Escitalopram bør seponeres hvis en pasient utvikler kramper for første gang eller hvis det er en økt krampefrekvens (hos pasienter med tidligere epilepsi-diagnose). SSRI bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi. Pasienter med kontrollert epilepsi bør følges nøye.

Mani

SSRI bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mani/hypomani i anamnesen. SSRI bør seponeres hvis en pasient går inn i en manisk fase.

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandling med SSRI påvirke glukosekontrollen (hypo- eller hyperglykemi). Det kan være nødvendig å justere dosen med insulin og/eller perorale antidiabetika.

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser Cipraleks forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år. Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Akatisi/ psykomotorisk uro

Bruk av SSRI/SNRI er blitt forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert som en subjektiv, ubehagelig eller plagsom rastløshet med behov for å bevege seg, slik at en ikke klarer å sitte eller stå stille. Dette vil som oftest kunne oppstå de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som får slike symptomer kan det være ugunstig å øke dosen.

Hyponatremi

Hyponatremi, trolig på grunn av utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH), har vært rapportert sjeldent ved bruk av SSRI, og bedres vanligvis ved seponering av behandlingen.. Forsiktighet anbefales hos risikopasienter, som eldre, eller pasienter med cirrhose eller hvis det brukes i kombinasjon med andre legemidler som kan gi hyponatremi.

Blødninger

Det foreligger rapporter på unormale blødninger i huden, som f.eks ekkymoser og purpura med SSRI. SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8). Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles med SSRI, særlig ved samtidig bruk av orale antikoagulantia og legemidler kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (for eksempel atypiske antipsykotika og fenotiaziner, de fleste trisykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre og ikke-steroidale anti-inflammatoriske midler (NSAIDs), tiklopidin og dipyridamol), og hos pasienter med kjent blødningstendens.

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av SSRI og ECT, på grunn av begrenset klinisk erfaring.

Serotonergt syndrom

Forsiktighet anbefales hvis escitalopram brukes samtidig som legemidler med serotonerge effekter slik som triptaner (inkludert sumatriptan), opioider (inkludert tramadol) og tryptofan. I sjeldne tilfeller har serotonergt syndrom blitt rapportert hos pasienter som samtidig behandles med SSRI og serotonergtvirkende legemidler. En kombinasjon av symptomer som opphisselse, skjelving, muskelrykninger og hypertermi kan indikere denne tilstanden. Behandlingen med SSRI og det serotonergtvirkende legemidlet skal seponeres umiddelbart og symptomatisk behandling initieres.

Johannesurt

Samtidig bruk av SSRI og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan gi økt insidens av uønskede effekter (se punkt 4.5).

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Seponeringssymptomer er vanlige når behandling avsluttes, særlig hvis behandlingen avsluttes brått (se punkt 4.8). I kliniske studier er seponeringssymptomer sett hos ca. 25 % av pasienter behandlet med escitalopram og hos ca. 15 % av pasienter som fikk placebo.

Risiko for seponeringssymptomer kan være avhengig av flere faktorer, inkludert varighet, behandlingsdose og hvor raskt dosen reduseres. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkl. parestesier og følelse av elektriske støt), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshet og livlige drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diare, hjertebank, svingende sinnsstemning, irritabilitet og synsforstyrrelser er de mest vanlig rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være mer intense.

Symptomene opptrer vanligvis de første dagene etter seponering, men det har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert slike symptomer hos pasienter som utilsiktet har glemt en dose.

Vanligvis forsvinner disse symptomene innen 2 uker, men hos noen pasienter kan de vare lenger (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor at behandlingen med escitalopram gradvis seponeres over en periode på flere uker eller måneder etter pasientens behov (se "*Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling*", punkt 4.2)

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Koronar hjertesykdom:

Forsiktighet anbefales ved bruk til pasienter med koronar hjertesykdom på grunn av begrenset klinisk erfaring (se punkt 5.3)

QT-forlengelse

Det er vist at escitalopram gir en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. Tilfeller av QT-forlengelse og ventrikelarytmier, inkludert torsades de pointes, er rapportert etter markedsføring, særlig hos kvinner med hypokalemi eller med påvist forlenget QT-intervall eller andre hjertesykdommer (se pkt.4.3, 4.5, 4.8, 4.9. og 5.1)

Forsiktighet anbefales hos pasienter med signifikant bradykardi, eller hos pasienter med nylig akutt hjerteinfarkt eller ukompensert hjertesvikt.

Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi eller hypomagnesemi øker risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres før behandling med escitalopram påbegynnes.

Hvis pasienter med stabil hjertesykdom behandles, bør resultatet av EKG-måling vurderes før behandlingen påbegynnes.

Hvis det er tegn til hjertearytmier under behandling med escitalopram bør behandlingen avsluttes og EKG utføres.

Trangvinkelglaukom

SSRI, inkludert escitalopram, kan ha effekt på pupillen og gi mydriasis. Denne effekten kan potensielt resultere i økt intraokulært trykk og gi trangvinkelglaukom, særlig hos predisponerte pasienter. Escitalopram bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom eller tidligere glaukom.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Farmakodynamiske interaksjoner

Kontraindiserte kombinasjoner:

Irreversible, ikke-selektive MAOH

Tilfeller av alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med SSRI i kombinasjon med en ikke-selektiv, irreversibel monoaminoksidasehemmer (MAOH), og hos pasienter som nylig har avsluttet SSRI behandling og påbegynt en slik MAOH behandling (se punkt 4.3). I noen tilfeller utviklet pasienten serotonergt syndrom (se punkt 4.8).

Escitalopram er kontraindisert i kombinasjon med ikke-selektive, irreversible MAOH. Behandling med escitalopram kan starte 14 dager etter avsluttet behandling med irreversible MAOH. Det bør gå minst 7 dager etter avsluttet escitalopram behandling før behandling med ikke-selektiv, irreversibel MAOH påbegynnes.

Reversible, selektive MAO-A hemmere (moklobemid)

På grunn av risiko for serotonergt syndrom er kombinasjonen med MAO-A hemmer som for eksempel moklobemid kontraindisert (se punkt 4.3). Hvis kombinasjonen likevel er nødvendig bør den startes ved laveste anbefalte dose og pasienten bør følges nøye.

Reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer (linezolid)

Det antibakterielle midlet linezolid er en reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer og bør ikke gis til pasienter som behandles med escitalopram. Hvis kombinasjonen likevel er nødvendig bør den startes ved laveste dose og under nøye oppfølging (se punkt 4.3)

Irreversibel, selektiv MAO-B-hemmer (selegilin)

I kombinasjon med selegilin (irreversibel MAO-B- hemmer) kreves forsiktighet på grunn av risiko for å utvikle serotonergt syndrom. Selegilin i doser opp til 10 mg/dag har vært gitt sammen med citalopram uten reaksjoner.

QT-forlengelse

Farmakokinetiske og farmakodynamiske studier av escitalopram kombinert med andre legemidler som forlenger QT-intervallet er ikke utført. En additiv effekt av escitalopram og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Det er derfor kontraindisert å administrere escitalopram samtidig med legemidler som forlenger QT-intervallet, som klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, visse antibiotika (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin og,

antimalariamidler, særlig halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, hydroksyzin, mizolastine).

Kombinasjoner som krever forsiktighet:

Serotonerge legemidler

Samtidig administrasjon med serotonerge legemidler for eksempel opioider (inkludert tramadol) og triptaner (inkludert sumatriptan) kan føre til serotonergt syndrom (se punkt 4.4).

Legemidler som senker krampeterskelen

SSRI kan senke krampeterskelen. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av andre legemidler som kan senke krampeterskelen (f.eks. antidepressiva (trisykliske, SSRI), neuroleptika (fentiaziner, tioxantener og butyrofenoner), meflokin, bupropion og tramadol).

Litium, tryptofan

Det foreligger rapporter på forsterkede effekter når SSRI har vært gitt samtidig med litium eller tryptofan. Forsiktighet bør derfor utvises når SSRI kombineres med disse legemidlene.

Johannesurt

Samtidig bruk av SSRI og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan gi økt insidens av uønskede effekter (se punkt 4.4).

Blødninger

Endret antikoagulant effekt kan forekomme når escitalopram kombineres med orale antikoagulantia. Hos pasienter som behandles med orale antikoagulantia bør blødningstiden følges nøye når escitaloprambehandling startes eller stoppes (se punkt 4.4). Samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) kan øke blødningstendensen (se punkt 4.4).

Alkohol

Ingen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner forventes mellom escitalopram og alkohol. Som for andre psykoaktive legemidler anbefales ikke en kombinasjon med alkohol.

Legemidler som gir hypokalemi/hypomagnesemi

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av legemidler som gir hypokalemi/hypomagnesemi da disse tilstandene kan øke risikoen for alvorlige arytmier (se punkt 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til escitalopram

Metabolismen av escitalopram medieres i hovedsak via CYP2C19. CYP3A4 og CYP2D6 kan også bidra til metabolismen, men i mindre grad. Metabolismen av hovedmetabolitten S-DCT katalyseres i hovedsak av CYP2D6.

Samtidig administrasjon av escitalopram med omeprazol 30 mg daglig (en CYP2C19 hemmer) ga moderat (ca. 50 %) økning i plasmakonsentrasjonen av escitalopram.

Samtidig administrasjon av escitalopram med cimetidin 400 mg to ganger daglig (moderat potent generell enzymhemmer) ga en moderat (ca. 70 %) økning i plasmakonsentrasjonen av escitalopram. Forsiktighet anbefales når escitalopram tas samtidig med cimetidin. Dosejustering kan være nødvendig.

Forsiktighet bør derfor utvises når escitalopram tas samtidig med CYP 2C19 hemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. Det kan bli nødvendig å redusere dosen av escitalopram basert på klinisk monitorering av bivirkninger ved samtidig behandling (se punkt 4.4).

Effekt av escitalopram på andre legemidlers farmakokinetikk

Escitalopram er en hemmer av CYP2D6. Forsiktighet anbefales når escitalopram gis samtidig med legemidler som i hovedsak metaboliseres via dette enzymet, og som har smal terapeutisk indeks, som for eksempel flekainid, propafenon og metoprolol (ved hjertesvikt) eller enkelte CNS virkende legemidler som i hovedsak metaboliseres via CYP2D6, for eksempel antidepressiva som desipramin, klomipramin og nortriptylin, eller antipsykotika som risperidon, tioridazin og haloperidol. Justering av dosen kan være nødvendig.

Samtidig administrasjon med desipramin eller metoprolol ga i begge tilfeller en dobling av plasmanivåene for disse to CYP2D6 substratene.

In vitro studier har vist at escitalopram også kan være en svak hemmer av CYP2C19. Forsiktighet anbefales ved samtidig administrasjon av legemidler som metaboliseres via CYP2C19.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger bare begrensede kliniske data for escitalopram brukt under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Cipralax bør derfor ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Nyfødte bør observeres hvis Cipralax er brukt i senere stadier av svangerskapet, særlig i tredje trimester. Brå seponering bør unngås under svangerskapet.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte ved bruk av SSRI/SNRI sent i svangerskapet: pusteproblemer, cyanose, apne, kramper, temperatursvingninger, vanskeligheter med amming, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, skjelving, irritabilitet, døsighet, konstant gråt, søvnighet og søvnvansker. Disse symptomene kan enten være serotonerge effekter eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfellene sees symptomene umiddelbart eller kort tid (mindre enn 24 timer) etter fødselen.

Epidemiologiske data har antydnet at bruk av SSRIer under graviditet, særlig sent i svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte. Den observerte risikoen var ca. 5 tilfeller per 1000 graviditeter. I befolkningen ellers ser en 1 til 2 tilfeller av pulmonal hypertensjon per 1000 graviditeter.

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn doblet) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se punkter 4.4, 4.8).

Amming

Det forventes at escitalopram går over i morsmelk. Amming anbefales derfor ikke under behandling.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at citalopram kan påvirke sædkvaliteten (se pkt 5.3).

Hos mennesker er det rapportert tilfeller med noen SSRI'er der effekten på sædkvaliteten er reversibel. Så langt er det ikke sett effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Selv om escitalopram er vist å ikke påvirke intellektuelle funksjoner og psykomotoriske evner, kan alle psykoaktive legemidler påvirke vurderingsevnen og evnen til å utføre oppgaver. Pasientene bør informeres om den mulige risikoen for at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er vanligst i første eller andre uke av behandlingen og avtar vanligvis i intensitet og frekvens ved fortsatt behandling.

Liste over bivirkninger

Bivirkninger som er kjent for SSRIer og som også er rapportert for escitalopram i enten placebo-kontrollerte kliniske studier eller som spontane rapporter etter markedsføring, er oppført nedenfor etter organklasse og frekvens.

Frekvensene er fra kliniske studier og de er ikke korrigert for placebo.

Følgende inndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Unormal ADH sekresjon, hyperprolaktinemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert appetitt, økt appetitt, vektøkning
	Mindre vanlige	Redusert vekt
	Ikke kjent	Hyponatremi, anoreksi ¹
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst, rastløshet, unormale drømmer, nedsatt libido Kvinner: anorgasme
	Mindre vanlige	Bruksisme (skjære tenner), agitasjon, nervøsitet, panikkanfall, forvirring
	Sjeldne	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjoner
	Ikke kjent	Mani, selvmordstanker, selvmordsrelatert atferd ²

Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Insomnia, søvnighet, svimmelhet, parestesier, tremor
	Mindre vanlige	Smaksforandringer, søvnforstyrrelser, synkope
	Sjeldne	Serotonergt syndrom
	Ikke kjent	Dyskinesi, bevegelsesforstyrrelser, kramper, psykomotorisk uro/akatisi ¹
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Mydriasis, synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Takykardi
	Sjeldne	Bradykardi
	Ikke kjent	QT-forlengelse Ventrikelarytmier inkl. torsade de pointes
Karsykdommer	Ikke kjent	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Sinusitt, gjesping
	Mindre vanlige	Neseblødning
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Diare, forstoppelse, oppkast, munntørrehet
	Mindre vanlige	Gastrointestinale blødninger (inkl. rektale blødninger)
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Hepatitt, unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Økt svette
	Mindre vanlige	Urticaria, håravfall, utslett, kløe
	Ikke kjent	Bloduttredelse, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Leddsmarter, muskelsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Menn: ejakulasjonsforstyrrelser, impotens
	Mindre vanlige	Kvinner: menstruasjonsforstyrrelser, (metroragi/menoragi)
	Ikke kjent	Galaktore Menn: priapisme Postpartumblødning ³

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	Tretthet, feber Ødem
---	-------------------------------	-----------------------------

¹ Disse tilfellene er rapportert for SSRIer.

² Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har vært rapportert i forbindelse med escitaloprambehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt 4.4).

³ Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4, 4.6).

QT-forlengelse

Tilfeller av QT-forlengelse og ventrikkelarytmier, inkludert Torsades de Pointes, er rapportert etter markedsføring, særlig hos kvinner med hypokalemi eller med påvist forlenget QT-intervall eller andre hjertesykdommer (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

Klasseeffekter

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført på pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Seponering av SSRI/SNRI (særlig når det gjøres brått) medfører ofte seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkl. parestesier og følelse av elektrisk støt), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshet og livlige drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diare, hjertebank, svingende sinnsstemning, irritabilitet og synsforstyrrelser er de mest vanlig rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate og forsvinner av seg selv, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og vare lenger. Det anbefales å redusere dosen gradvis når behandling med escitalopram ikke lenger er påkrevet (se punkt 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Toksisitet

Kliniske data på overdoser av escitalopram er begrenset og i mange tilfeller er det samtidig overdose med flere legemidler. I de fleste tilfellene er milde eller ingen symptomer rapportert. Fatale tilfeller av escitalopram overdose er sjelden rapportert for escitalopram alene; i de fleste tilfellene er flere legemidler involvert. Doser på mellom 400 og 800 mg av escitalopram alene er tatt uten alvorlige symptomer.

Symptomer

Symptomer sett ved overdose med escitalopram inkluderer hovedsakelig symptomer relatert til sentralnervesystemet (fra svimmelhet, tremor og agitasjon til sjeldne tilfeller av serotonergt syndrom, kramper og koma), gastrointestinale (kvalme/oppkast) og hjerte-karsystemet

(hypotensjon, takykardi, QT-forlengelse og arytmier) og elektrolytt/væskebalanse (hypokalemi/hyponatremi).

Behandling

Ingen spesifikk motgift. Etabler og oppretthold frie luftveier, adekvat oksygenering og ventilering. Mageskylling og bruk av medisinsk kull bør vurderes. Mageskylling bør utføres så raskt som mulig etter oralt inntak. Overvåkning av hjertefunksjonen og vitale funksjoner sammen med generell symptomatisk behandling anbefales.

EKG-overvåkning anbefales i tilfelle overdose hos pasienter med hjertesvikt/bradyarytmier, hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som forlenger QT-intervallet, eller hos pasienter med endret metabolisme, f.eks. nedsatt leverfunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva, selektive serotonin reopptakshemmere.
ATC-kode: N06A B10.

Virkningsmekanisme

Escitalopram er en selektiv hemmer av serotonin (5-HT) reopptak med høy affinitet for det primære bindingssetet. Det bindes også til et allosterisk sete på serotonintransportøren, med 1000 ganger lavere affinitet. Escitalopram har ingen, eller lav affinitet for en rekke reseptorer som 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ og D₂ reseptorer, α ₁-, α ₂-, β -adrenoreseptorer, histamin H₁, muskarine kolinerge, benzodiazepin, og opioidreseptorer. Hemming av 5-HT reopptak er den eneste sannsynlige mekanismen som forklarer escitaloprams farmakologiske og kliniske effekter.

Farmakodynamiske effekter

I en dobbelt blind, placebo-kontrollert EKG-studie på friske individer var endringen i QTc (Fridericia korreksjon) fra baseline 4,3 millisekund (90% KI 2.2, 6.4) ved en dose på 10 mg daglig og 10,7 millisekund (90% KI 8.6, 12.8) ved en dose, som er over terapeutisk anbefalt dose, på 30 mg daglig (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

Klinisk effekt

Depressive episoder

Escitalopram var effektiv i akutt behandling av alvorlige depressive episoder i tre av fire dobbelt blinde, placebokontrollerte kortidsstudier (8 uker). Det ble gjennomført en langtidsstudie av tilbakefall etter initielt 8 ukers åpen behandling med 10 og 20 mg/dag. 274 pasienter som hadde effekt i den initielle fasen, ble randomisert til å fortsette med escitalopram i samme dose eller placebo i opptil 36 uker. Pasienter som fortsatte med escitalopram hadde en signifikant lengre tid før tilbakefall i løpet av de 36 ukene enn de som fikk placebo.

Sosial fobi

Escitalopram var effektiv i tre kortidsstudier (12 uker), og hos respondere i en 6 måneders studie på tilbakefallsfrekvens. I en 24-ukers dosefinnende studie, er det vist effekt av 5, 10 og 20 mg escitalopram.

Generalisert angstlidelse

Escitalopram i doser på 10 og 20 mg/dag hadde effekt i fire av fire placebokontrollerte studier. I data samlet fra tre studier med samme design og som omfattet 421 escitalopram-behandlede pasienter og 419 pasienter behandlet med placebo, var det 47,5 % resp. 28,9 % respondere og 37,1% resp. 20,8% med tilbakefall. Vedvarende effekt ble sett fra uke 1.

Vedvarende effekt er vist for escitalopram 20 mg/dag i en 24 – 76-ukers randomisert effektstudie på 373 pasienter som hadde oppnådd effekt i en initial 12-ukers åpen behandling.

Tvangslidelse (OCD)

I en randomisert, dobbelt blind klinisk studie gav escitalopram 20 mg/dag bedre effekt enn placebo på Y-BOCS totalskår etter 12 uker. Etter 24 uker hadde både 10 og 20 mg/dag escitalopram bedre effekt sammenlignet med placebo.

Escitalopram 10 og 20 mg/dag hindret tilbakefall hos pasienter som responderte på behandlingen med escitalopram i en 16 ukers åpen periode og som deretter gikk over i en 24 ukers, dobbelt blind placebokontrollert periode.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen er nesten fullstendig og uavhengig av matinntak (gjennomsnittlig tid til maksimumskonsentrasjon nås (gjennomsnittlig T_{max}) er 4 timer etter gjentatt dosering). Som med racemisk citalopram, er absolutt biotilgjengelighet forventet å være omtrent 80 %.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ($V_d, \beta/F$) etter peroral administrasjon er ca. 12 til 26 l/kg. Plasmaproteinbinding er mindre enn 80 % for escitalopram og dens hovedmetabolitter.

Biotransformasjon

Escitalopram metaboliseres i leveren til demetylerte og didemetylerte metabolitter. Begge disse er farmakologisk aktive. Alternativt kan nitrogenet oksideres til N-oksidadmetabolitten. Både escitalopram og metabolittene utskilles delvis som glukuronider. Etter gjentatt dosering er den gjennomsnittlige konsentrasjonen av demetyl- og didemetylmabolittene henholdsvis 28-31% og <5 % av escitalopram konsentrasjonen. Biotransformasjon av escitalopram til demetylmabolitten medieres primært av CYP2C19. Noe bidrag fra CYP3A4 og CYP2D6 er mulig.

Eliminasjon

Halveringstiden ($t_{1/2 \beta}$) etter gjentatt dosering er ca. 30 timer, og oral plasma clearance (Cl_{oral}) er ca. 0.6 l/min. Hovedmetabolittene har betydelig lengre halveringstider.

Escitalopram og hovedmetabolittene er antatt å elimineres både via leveren (metabolsk) og nyrene. Hoveddelen utskilles som metabolitter i urinen.

Linearitet

Farmakokinetikken er lineær. Steady-state plasma nivåer nås innen ca. 1 uke. Gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på 50 nmol/l (20 to 125 nmol/l) oppnås etter en daglig dose på 10 mg.

Eldre (> 65 år)

Escitalopram ser ut til å elimineres saktere hos eldre enn hos yngre pasienter. Systemisk eksponering (AUC) er omtrent 50 % høyere hos eldre sammenlignet med unge friske frivillige (se punkt 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh kriterier A og B), var halveringstiden for escitalopram dobbelt så lang og eksponeringen ca. 60 % høyere enn hos personer med normal leverfunksjon (se punkt 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Lenger halveringtid og en ubetydelig økning i eksponering er observert med racemisk citalopram hos pasienter med redusert nyrefunksjon (CL_{Cr} 10-53 ml/min). Plasmakonsentrasjonen til metabolittene er ikke studert, men kan være forhøyet (se punkt 4.2).

Polymorfisme

Det er observert at sakte metaboliserere av CYP2C19 har dobbelt så høy plasma konsentrasjon av escitalopram enn raske metaboliserere. Det ble ikke observert signifikante endringer i eksponering hos sakte metaboliserere av CYP 2D6 (se punkt 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke gjennomført et fullstendig konvensjonelt batteri av prekliniske studier for escitalopram da toksikokinetiske og toksikologiske studier i rotter med escitalopram og citalopram viste lik profil for substansene. All informasjon om citalopram kan derfor ekstrapoleres til escitalopram.

I sammenlignende toksikologiske studier i rotter viste citalopram og escitalopram hjertetoksisitet (inkl. hjertesvikt) etter behandling i noen uker med doser som viste generell toksisitet. Den hjertetoksiske effekten korrelerer bedre med maksimum plasmakonsentrasjon enn systemisk eksponering (AUC). Maksimale plasmakonsentrasjoner ved no-effect-level var over (8 ganger) de konsentrasjonene man oppnår ved klinisk bruk, mens AUC for escitalopram bare var 3-4 ganger høyere enn eksponeringen som oppnås ved klinisk bruk. Disse funnene er trolig relatert til en forsterket påvirkning på biogene aminer, sekundært til de primære farmakologiske effektene, som resulterer i hemodynamiske effekter (reduert blodgjennomstrømning i hjertet) og ischemi.. Den eksakte mekanismen for hjertetoksisitet i rotter er ikke klarlagt. Klinisk erfaring med citalopram og de kliniske studiene med escitalopram indikerer ikke at disse funnene har noen klinisk korrelasjon.

Økt innhold av fosfolipider er observert i noen vev, som lunger, bitestikkel og lever, etter behandling av rotter i lengre perioder med escitalopram og citalopram. Funnene i bitestikkel og lever ble observert ved eksponering tilsvarende nivået i mennesker. Effekten er reversibel etter at behandlingen opphører. Akkumulering av fosfolipider (fosfolipidose) i dyr er observert i sammenheng med mange katione amfifile legemidler. Det er ikke kjent om dette fenomenet har noen betydning for mennesker.

I utviklingstoksikologiske studier hos rotter ble embryotoksiske effekter (reduert føtal vekt og reversibel forsinket ossifisering) observert ved eksponering (AUC) over den eksponering man oppnår ved klinisk bruk. Ingen økt frekvens av misdannelser ble registrert. Pre- og postnatale studier viser redusert overlevelse i die-perioden ved eksponering (AUC) over den eksponering som oppnås ved klinisk bruk.

I dyrestudier har citalopram ført til redusert fertilitets- og drektighetsindeks, redusert antall implanteringer og unormale spermier ved eksponeringsnivåer tilstrekkelig over human eksponering. Det foreligger ikke tilsvarende dyrestudier med escitalopram.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose, silisert

Talkum

Krysskarmellosenatrium

Magnesium stearat

Drasjelag:

Hypromellose 5

Makrogol 400

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister: Transparent; PVC/PE/PVdC/Aluminium blister, pakning med ytterkartong; 14, 28, 56, 98 tabletter - Endose; 49x1, 56x1, 98x1, 100x1, 500x1 tabletter (5, 10, 15 og 20 mg)

Blister: Hvit; PVC/PE/PVdC/Aluminium blister, pakning med ytterkartong; 14, 20, 28, 50, 100, 200 tabletter (5, 10, 15 og 20 mg).

Polyetylen tablettboks: 100 tabletter (5, 10, 15 og 20 mg), 200 tabletter (5 og 10 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

5 mg: 02-712
10 mg: 02-713
15 mg: 02-714
20 mg: 02-715

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

5 mg: 2002-07-01

10 mg: 2002-07-01

15 mg: 2002-09-24

20 mg: 2002-09-24

Dato for siste fornyelse: 2012-07-17

10. OPPDATERINGSDATO

11.01.2024