

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg

Én filmdrasjert tablett inneholder 5 mg escitalopram (som oksalat).

10 mg

Én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg escitalopram (som oksalat).

15 mg

Én filmdrasjert tablett inneholder 15 mg escitalopram (som oksalat).

20 mg

Én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg escitalopram (som oksalat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

5 mg

Rund, bikonveks, hvit, filmdrasjert tablett (6 mm i diameter) merket med "E" på den ene siden.

10 mg

Oval, bikonveks, hvit, filmdrasjert tablett (6,4 mm x 9,25 mm) med delestrek på den ene siden og merket med "E" på den andre. Tabletten kan deles i to like doser.

15 mg

Oval, bikonveks, hvit, filmdrasjert tablett (7,3 mm x 10,6 mm) med delestrek på den ene siden og merket med "E" på den andre. Tabletten kan deles i to like doser.

20 mg

Oval, bikonveks, hvit, filmdrasjert tablett (8 mm x 11,7 mm) med delestrek på den ene siden og merket med "E" på den andre. Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av:

- depressive episoder
- panikklidelse med eller uten agorafobi
- sosial angst (sosial fobi).
- generalisert angstlidelse.
- tvangslidelse (obsessiv-kompulsiv lidelse (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 effekten.

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 oppnås etter ca. 3 måneder. Behandlingen varer i flere måneder.

Sosial angstlidelse

Normal dosering er 10 mg én gang 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 angstlidelse er en sykdom med et kronisk forløp og 12 ukers behandling anbefales for å vedlikeholde responsen. Langtidsbehandling av respondere er undersøkt i 6 måneder, og kan overveies på individuelt grunnlag for å hindre tilbakefall. Effekt av behandlingen bør revurderes regelmessig.

Sosial angstlidelse er en vel definert diagnose for en spesifikk sykdom og skal ikke forveksles med uttalt sjenerthet. Medikamentell behandling er indisert kun når sykdommen i vesentlig grad begrenser pasientens yrkesmessige og sosiale aktiviteter.

Denne behandlingens posisjon i forhold til kognitiv adferdsterapi er ikke vurdert. 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 pkt. 5.1).

Tvangslidelse (OCD)

Anbefalt startdose er 10 mg en gang daglig. Avhengig av individuell respons kan dosen økes til maksimalt 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 pkt. 5.1).

Eldre (> 65 år)

En startdose er 5 mg daglig. Avhengig av pasientens individuelle respons, kan dosen økes til 10 mg daglig (se pkt. 5.2).

Effekten av escitalopram ved sosial angstlidelse er ikke undersøkt hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Escitalopram Actavis bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.4.).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} mindre enn 30 ml/min.) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

En startdose 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 maksimalt 10 mg daglig. Forsiktighet og ekstra omhyggelig dosetitrering anbefales til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Lange omsettere av CYP2C19

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

Seponeringssymptomer sett ved avslutning av behandling

Plutselig behandlingsstans må unngås. Når behandlingen med escitalopram stanses, skal dosen gradvis reduseres over en periode på minst 1-2 uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis det oppstår utålelige symptomer etter en dosereduksjon eller etter seponering av behandlingen, bør det overveies å gjenoppta den tidligere foreskrevne dosen. Deretter kan legen fortsette å redusere dosen, men enda mer gradvis.

Administrasjonsmåte

Escitalopram Actavis administreres som én enkelt dose daglig og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminooksidase-hemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert på grunn av risikoen for serotonergt syndrom med agitasjon, tremor og hypertermi (se pkt. 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 pkt. 4.5).

Escitalopram er kontraindisert hos pasienter med kjent forlenget QT-intervall eller kongenitalt langt QT-syndrom.

Escitalopram skal ikke brukes i kombinasjon med legemidler som er kjent for å gi forlenget QT-intervall (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende spesielle advarsler og forsiktighetsregler gjelder den farmakoterapeutiske klassen SSRI (selektive serotonin-reopptakshemmere).

Pediatrisk populasjon

Escitalopram Actavis bør ikke brukes til behandling av pediatrik populasjon. Selvmordsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos pediatrik populasjon behandlet med antidepressiva sammenlignet med dem som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med tanke på selvmordssymptomer. Dessuten foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos pediatrik populasjon med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsmessig utvikling.

Paradoksangst

Noen pasienter med panikktilstand kan oppleve en 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 sannsynligheten for angstskapende effekt (se pkt. 4.2).

Krampeanfallet

Behandlingen med escitalopram skal seponeres dersom pasienten for første gang utvikler krampeanfallet eller dersom det er en økning i hyppighet av krampeanfallet (hos pasienter som fra tidligere har diagnosen epilepsi). SSRI-preparater bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi. Pasienter med kontrollert epilepsi bør følges nøye.

Mani

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

Diabetes

Hos pasienter med diabetes kan behandling med SSRI-preparater endre den glykemiske kontrollen (hypo- eller hyperglykemi). Det kan være nødvendig å justere dosen av insulin og/eller orale hypoglykemika.

Selvmoord/selvmoordstanker 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 escitalopram 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 adferd 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 adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruk av SSRI-/SNRI-preparater er blitt forbundet med utvikling av akatisi, som kjennetegnes av en subjektiv ubehagelig eller plagsom rastløshet og behov for å bevege seg, ofte ledsaget av manglende evne til 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 uegnet utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH), har vært rapportert i sjeldne tilfeller ved bruk av SSRI-preparater, og tilfellene bedres vanligvis ved seponering av behandlingen. Forsiktighet anbefales hos risikopasienter, som eldre eller pasienter med cirrhose eller dersom det brukes i kombinasjon med andre legemidler som kan gi hyponatremi.

Hemoragi

Det foreligger rapporter på unormale blødninger i huden, som f.eks. ekkymoser og purpura med SSRI-preparater. SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6 og 4.8). Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles med SSRI-preparater, særlig ved samtidig bruk av orale antikoagulanter og legemidler kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (for eksempel atypiske antipsykotika og fenotiaziner, de fleste trisykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre og ikke-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAIDer), 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 sumatriptan eller andre triptaner, tramadol, buprenorfin og tryptofan.

I sjeldne tilfeller har serotonergt syndrom blitt rapportert hos pasienter som samtidig behandles med SSRI og serotonergt virkende legemidler. En kombinasjon av symptomer som opphisselse, tremor, muskelrykninger og hypertermi kan indikere denne tilstanden. Behandlingen med SSRI og det serotonergt virkende 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 pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer sett ved avslutning av behandling

Seponeringssymptomer er vanlige når behandling avsluttes, særlig hvis behandlingen avsluttes brått (se pkt. 4.8). I kliniske studier oppsto det bivirkninger ved seponering hos ca. 25 % av pasientene som ble behandlet med escitalopram og 15 % av pasientene som fikk placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer kan avhenge av flere faktorer, blant annet behandlingsvarighet, dose og hvor raskt dosen reduseres. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkl. parestesier og følelse av elektriske støt), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshet og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diare, hjertebank, emosjonell ustabilitet, 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.

De oppstår vanligvis i løpet av de første dagene etter seponeringen av behandlingen, men det er i svært sjeldne tilfeller rapportert om slike symptomer hos pasienter som utilsiktet har gått glipp av en dose.

Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner i løpet av 2 uker, men hos noen pasienter kan de vare lenger (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor at escitalopram nedtrappes gradvis når behandlingen skal avsluttes over en periode på flere uker eller måneder, avhengig av pasientens individuelle behov (se "Seponeringssymptomer sett ved avslutning av behandling", pkt. 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 pkt. 5.3).

Forlengt QT-intervall

Escitalopram kan forårsake en dose-avhengig forlengelse av QT-intervallet. Etter markedsføring av preparatet har det vært rapportert tilfeller av QT-forlengelse og ventrikulær arytmi, inkludert Torsade de Pointes, hovedsakelig hos kvinnelige pasienter med hypokalemi eller med samtidig QT-forlengelse eller annen hjertesykdom (se pkt. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med signifikant bradykardi, eller hos pasienter som nylig har hatt akutt hjerteinfarkt eller ukompensert hjertesvikt.

Elektrolyttforstyrrelser, slik som hypokalemi og hypomagnesemi, øker risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres før behandling med citalopram igangsettes.

Dersom pasienter med stabil hjertesykdom behandles, bør EKG vurderes før en starter behandling. Dersom det oppstår tegn på hjerterytmier under behandling med citalopram, bør behandlingen seponeres og EKG utføres.

Vinkelblokkglaukom

SSRI-er, inkludert escitalopram, kan ha en effekt på pupillstørrelsen som fører til mydriasis. Denne mydriatiske effekten kan potensielt gi en trangere øyevinkel og føre til økt trykk i øyet og vinkelblokkglaukom, særlig hos disponerte pasienter. Escitalopram bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med vinkelblokkglaukom eller med vinkelblokkglaukom i anamnesen.

Hjelpestoffer:

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Kontraindiserte kombinasjoner

Irreversible ikke-selektive MAO-hemmere:

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

Escitalopram er kontraindisert i kombinasjon med ikke-selektive, irreversible MAO-hemmere.

Behandling med escitalopram kan starte 14 dager etter avsluttet behandling med irreversible MAO-hemmere. Det bør gå minst 7 dager etter avsluttet escitalopram-behandling før behandling med ikke-selektiv, irreversibel MAO-hemmer 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 pkt. 4.3). Hvis kombinasjonen likevel er nødvendig, bør den startes ved laveste anbefalte dose og pasienten bør følges nøye.

Reversible ikke-selektive MAO-hemmere (linezolid)

Antibiotikumet linezolid er en reversibel og ikke-selektiv MAO-hemmer, og skal ikke gis til pasienter som behandles med escitalopram. Hvis kombinasjonen likevel er nødvendig, bør den startes ved laveste anbefalte dose og pasienten bør følges nøye (se pkt. 4.3).

Irreversibel selektiv MAO-B-hemmer (selegilin)

I kombinasjon med selegilin (en irreversibel MAO-B-hemmer) kreves forsiktighet på grunn av risiko for å utvikle serotonerget syndrom. Selegilin i doser opptil 10 mg/dag er trygt administrert samtidig med rasemisk citalopram.

Forlengelse av QT-intervall

Det har ikke vært utført farmakokinetiske eller farmakodynamiske studier på escitalopram i kombinasjon med andre legemidler som forlenger QT-intervallet. En additiv effekt av escitalopram og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Det er derfor kontraindisert å administrere citalopram samtidig med legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozide, haloperidol), trisykliske antidepressiva, enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, intravenøs erytromycin, pentamidin og antimalaria-behandling, særlig halofantrin), enkelte antihistaminer (astemizol, hydroksyzin, mizolastin).

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Serotonerge legemidler

Samtidig administrasjon med serotonerge legemidler (for eksempel tramadol, buprenorfin, sumatriptan og andre triptaner) kan føre til serotonerget syndrom.

Legemidler som senker anfallsterskelen

SSRI-preparater kan senke anfallsterskelen. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av andre legemidler som kan senke anfallsterskelen (f.eks. antidepressiva (trisykliske, SSRI), nevroleptika (fentiaziner, tioksantener 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 bivirkninger (se pkt. 4.4).

Hemoragi

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

Alkohol

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

Medikamenter som inkluderer hypokalemi/hypomagnesemi

Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi, da disse tilstandene øker risikoen for maligne arytmier (se pkt. 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 (demetylert escitalopram) ser ut til å katalyseres delvis av CYP2D6.

Samtidig administrasjon av escitalopram og omeprazol 30 mg én gang daglig (en CYP2C19 hemmer) resulterte i en moderat (ca. 50 %) økning av plasmakonsentrasjonen av escitalopram.

Samtidig administrasjon av escitalopram og cimetidin 400 mg to ganger daglig (en moderat potent generell enzymhemmer) ga en moderat (ca. 70 %) økning i plasmakonsentrasjonen av escitalopram. Forsiktighet bør utvises når escitalopram administreres samtidig med cimetidin. Dosejusteringer kan være berettiget.

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 pkt. 4.4).

Effekt av escitalopram på andre legemidlers farmakokinetikk

Escitalopram er en hemmer av enzymet 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 (bruk ved hjertesvikt) eller enkelte legemidler som virker på sentralnervesystemet, og 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 pkt. 5.3). Escitalopram Actavis bør derfor ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig og bare etter en nøye vurdering av nytte/risiko.

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

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte ved bruk av SSRI/SNRI i sene stadier av svangerskapet: pusteproblemer, cyanose, apné, anfall, temperatursvingninger, vanskeligheter med matinntak, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, skjelving, irritabilitet, døsighet, konstant gråting, søvnighet og søvnvansker. Disse symptomene kan skyldes enten serotonerg effekt eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfellene sees symptomene umiddelbart eller kort tid (mindre enn 24 timer) etter fødselen.

Epidemiologiske data antyder at bruk av SSRIer under graviditet, spesielt i siste del av svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (persistent pulmonary hypertension-PPHN). Den observerte risikoen gjaldt ca. 5 av 1000 graviditeter. I den generelle populasjonen oppstår 1-2 tilfeller med PPHN per 1000 graviditet.

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

Amming

Det forventes at escitalopram utskilles i morsmelk hos mennesker. 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 SSRIer der effekt på sædkvalitet er reversibel. Så langt er det ikke sett påvirkning på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv om escitalopram er vist ikke å 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 bli påvirket.

4.8 Bivirkninger

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

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som er kjent for SSRI og også rapportert for escitalopram i enten placebo-kontrollerte kliniske studier eller som spontane etter markedsføring er listet nedenfor etter organklasser og frekvens.

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

Frekvens er definert slik:

Svært vanlige ($\geq 1/10$),

Vanlige ($\geq 1 / 100$ til $< 1/10$),

Mindre vanlige ($\geq 1 / 1000$ til $< 1/100$),

Sjeldne ($\geq 1 / 10\,000$ til $< 1/1000$),

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$), eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Unormal ADH sekresjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert appetitt, økt appetitt, vektøkning
	Mindre vanlige	Vektreduksjon
	Ikke kjent	Hyponatremi, anoreksia ¹
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst, rastløshet, unormale drømmer, nedsatt libido, kvinner:

		anorgasme
	Mindre vanlige	Bruksisme (skjære tenner), agitasjon, nervøsitet, panikk anfall, forvirringstilstand
	Sjeldne	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjoner
	Ikke kjent	Mani, selvmordstanker, selvmordsatferd ²
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlig	Hodepine
	Vanlige	Insomni, somnolens, svimmelhet, parestesi, 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	Takykardia
	Sjeldne	Bradykadi
	Ikke kjent	QT-forlengelse i elektrokardiogram, ventrikulær arytmi, inkludert Torsade de Pointes
Karsykdommer	Ikke kjent	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Sinusitt, gjesping
	Mindre vanlige	Epistakse

Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Diaré, forstoppelse, oppkast, munntørhet
	Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning (inkl. rektale blødninger)
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Hepatitt, unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Økt svette
	Mindre vanlige	Urtikaria, alopeci, utslett, pruritus
	Ikke kjent	Ekkymose, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	Urin retensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Menn: ejakulasjonsforstyrrelser, impotens
	Mindre vanlige	Kvinner: metroragi, menoragi
	Ikke kjent	Galaktoré, postpartumblødning ³ Menn: Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue, feber
	Mindre vanlige	Ødem

¹ Disse hendelsene har vært rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer.

² Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har vært rapportert under escitalopram-behandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4)

³ Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRler (se pkt. 4.4 og 4.6).

Forlengelse av QT-intervall

Etter markedsføring av preparatet har det vært rapportert tilfeller av QT-forlengelse og ventrikulær arytmi, inkludert Torsade de Pointes, hovedsakelig hos kvinnelige pasienter med hypokalemi eller med eksisterende QT-forlengelse eller annen hjertesykdom (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1)

Klasseeffekter

Epidemiologiske studier, hovedsakelig utført på pasienter 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som er under behandling med SSRI og TCA. Mekanismen som fører til denne risikoen er ukjent.

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Seponering av behandling med SSRI/SNRI (særlig hvis behandlingen avbrytes plutselig) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkl. parestesier og følelse av elektriske støt), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshet og intense 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. Generelt er disse symptomene milde til moderate og har forbigående karakter, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og/eller langvarige. Det anbefales derfor å trappe escitalopramdosen gradvis ned når behandlingen med escitalopram ikke lenger er nødvendig (se pkt. 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Toksisitet

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

Symptomer

Symptomer sett ved overdosering med escitalopram inkluderer hovedsakelig symptomer relatert til sentralnervesystemet (fra svimmelhet, tremor og agitasjon til sjeldne tilfeller av serotonergt syndrom, kramper og koma), mage/tarm-systemet (kvalme/oppkast) og det kardiovaskulære systemet (hypotensjon, takykardi, forlengelse av QT- intervall og arytmier) og lidelser i forbindelse med elektrolytt-/væskebalansen (hypokalemi/hyponatremi).

Behandling

Det finnes intet spesifikt antidot. Etabler og oppretthold frie luftveier, tilstrekkelig oksygenering og respirasjonsfunksjon. 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-monitorering anbefales ved overdosering hos pasienter med kongestiv hjertesvikt/bradyarytmier, ved samtidig bruker legemidler som forlenger QT-intervallet eller hos pasienter med endret legemiddelmetabolisme, f eks leversvikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

antidepressiva, selektive serotonin-reopptakshemmere.

ATC-kode: N06AB10

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 virkningsmekanismen som kan forklare escitaloprams farmakologiske og kliniske effekter.

Farmakodynamiske effekter

I en dobbeltblindet, placebokontrollert EKG-studie på friske individer, var forandringen fra baselinje QTc (Fridericia-korreksjon) 4,3 ms (90 % KI 2,2, 6,4) ved dosering 10 mg/dag og 10,7 ms (90 % KI 8,6,12,8) ved den supratherapeutiske doseringen på 30 mg/dag (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

Klinisk effekt

Depressive episoder:

Escitalopram er påvist effektiv ved akutt behandling av depressive episoder i tre av fire dobbeltblinde, placebokontrollerte korttidsstudier (8 uker). Det ble gjennomført en langtidsstudie av tilbakefall etter initial 8 ukers åpen behandling med 10 og 20 mg/dag. 274 pasienter som hadde effekt i den initiale fasen, ble randomisert til å fortsette med escitalopram i samme dose eller placebo i opptil 36 uker. I denne studien hadde pasienter som fortsatte med escitalopram, en signifikant lenger tid før tilbakefall i løpet av de påfølgende 36 ukene sammenlignet med de som fikk placebo.

Sosial angstlidelse (sosial fobi)

Escitalopram var effektiv både i tre korttidsstudier (12 uker) og i en 6-måneders studie på forebygging av tilbakefall ved sosial angstlidelse. I en 24-ukers dosefinnende studie, ble 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 (obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD))

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen er nesten fullstendig og uavhengig av matinntak. Gjennomsnittlig tid til maksimumskonsentrasjon (gjennomsnittlig t_{max}) er 4 timer etter gjentatt dosering. Som for racemisk citalopram, er absolutt biotilgjengelighet av escitalopram 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.

Metabolisme

Escitalopram metaboliseres i leveren til demetylerte og didemetylerte metabolitter. Begge metabolittene 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 didemetylmetabolittene henholdsvis 28-31 % og <5 % av escitalopram-konsentrasjonen. Biotransformasjon av escitalopram til den demetylerte metabolitten medieres primært av CYP2C19. Noe bidrag fra CYP3A4 og CYP2D6 er mulig.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) etter gjentatt dosering er ca. 30 timer, og oral plasmaclearance (Cl_{oral}) er ca. 0,6 l/min. Hovedmetabolittene har betydelig lenger halveringstider.

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

Linearitet

Farmakokinetikken er lineær. Steady-state plasmanivåer nås innen ca. 1 uke. Gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på 50 nmol/l (område 20 til 125 nmol/l) oppnås ved 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 pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett 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 pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Polymorfisme

Det er observert at langsomme omsettere av CYP2C19 har dobbelt så høy plasmakonsentrasjon av escitalopram som raske omsettere. Det ble ikke observert signifikante endringer i eksponering hos langsomme omsettere av CYP 2D6 (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

I sammenlignende toksikologiske studier hos rotter viste citalopram og escitalopram hjertetoksisitet, inkludert kongestiv hjertesvikt, etter behandling i noen uker med doser som viste generell toksisitet. Kardiotoksisiteten ser ut til å korrelere med maksimum plasmakonsentrasjon fremfor systemisk eksponering (AUC). Maksimale plasmakonsentrasjoner ved nulleffektgrensen ("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. For citalopram var AUC-verdien for S-enantiomeren 6-7 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, og fører til hemodynamiske effekter (redusert blodgjennomstrømming i hjertet) og iskemi. Den eksakte mekanismen for kardiotoksisitet hos rotter er imidlertid ikke klarlagt. Klinisk erfaring med citalopram og de kliniske studiene med escitalopram antyder ingen klinisk korrelasjon for disse funnene.

Økt innhold av fosfolipider er observert i noen vev, som lunger, bitestikler og lever, etter behandling av rotter i lengre perioder med escitalopram og citalopram. Funnene i bitestikler 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 kationiske amfifile legemidler. Det er ikke kjent om dette fenomenet har noen signifikant relevans for mennesker.

I utviklingstoksisitets-studier hos rotter ble embryotoksiske effekter (reduisert føtal vekt og reversibel forsinket ossifikasjon) observert ved eksponering ved AUC i overkant av 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 induisert en reduksjon i fertilitets- og drektighetsindeks, reduksjon av antall implanteringer og unormale spermier ved eksponering tilstrekkelig over human eksponering. Ingen tilsvarende dyrestudier med escitalopram er tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Talkum
Magnesiumstearat

Tablettddrasjering

Hypromellose 6cP
Titandioksid (E 171)
Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PVDC/Alublisterpakning

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Polyetylen tablettboks

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Alu blisterpakning

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 og 200 tabletter

Plastboks (polyetylen)

5 mg/10 mg

100 og 200 filmdrasjerte tabletter.

15 mg/20 mg

100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1220 Hafnarfjordur
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 08-5610

10 mg: 08-5611

15 mg: 08-5612

20 mg: 08-5613

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

24.09.2010 / 01.10.2014

10. OPPDATERINGSDATO

29.05.2023