

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

CIPRALEX 20 mg/ml orala droppar, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller:

20 mg escitalopram (som 25,551 mg escitalopramoxalat).

Varje droppe innehåller 1 mg escitalopram.

Hjälpämnen med känd effekt: 100 mg alkohol (etanol 96 %) per ml motsvarande 11,8 % v/v.

Varje droppe innehåller 4,8 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Orala droppar, lösning.

Klar, nästan färglös till gulaktig lösning med bitter smak.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Egentliga depressioner.

Paniksyndrom med eller utan agorafobi.

Social fobi.

Generaliserade ångesttillstånd.

Tvångssyndrom.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

Säkerheten i doser över 20 mg (20 droppar) per dag har ej dokumenterats.

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

Cipralex orala droppar kan blandas med vatten, äppeljuice eller apelsinjuice.

Vänd flaskan helt upp och ner. Om inga droppar kommer ut, knacka lätt på flaskan för att sätta igång flödet.



### *Depression*

Normal dosering är 10 mg (10 droppar) en gång dagligen. Beroende på individuellt behandlingssvar kan dosen ökas till maximalt 20 mg (20 droppar) dagligen.

Vanligen krävs 2-4 veckors behandling för att uppnå ett behandlingssvar. Sedan remission uppnåtts krävs en fortsatt behandlingsperiod på minst 6 månader för att bibehålla resultatet.

### *Paniksyndrom*

En initial dos på 5 mg (5 droppar) rekommenderas första veckan, därefter höjs dosen till 10 mg (10 droppar) dagligen. Dosen kan, beroende på individuellt behandlingssvar, höjas till maximalt 20 mg (20 droppar) dagligen.

Maximal terapeutisk effekt nås efter 3 månader. Behandlingen ska pågå i flera månader.

### *Social fobi*

Normal dosering är 10 mg (10 droppar) en gång dagligen. Vanligen krävs 2-4 veckors behandling för att uppnå symtomlindring. Dosen kan därefter, beroende på individuellt behandlingssvar, minskas till 5 mg (5 droppar) eller ökas till maximalt 20 mg (20 droppar) dagligen.

Social fobi är ett kroniskt sjukdomstillstånd, och 12 veckors behandling rekommenderas för att konsolidera behandlingssvaret. Långtidsbehandling av patienter som svarat på behandling har studerats i 6 månader, och kan övervägas på individuell bas för att förebygga återfall. Fördelarna med behandlingen bör utvärderas med regelbundna mellanrum.

Social fobi är ett väldefinierat diagnostiskt begrepp som avser ett specifikt sjukdomstillstånd, vilket inte ska förväxlas med överdriven blyghet. Läkemedelsbehandling är motiverad endast då tillståndet påtagligt påverkar yrkesmässiga och sociala aktiviteter.

Betydelsen av denna behandling jämfört med kognitiv beteendeterapi har inte utvärderats. Läkemedelsbehandling utgör en del av en övergripande behandlingsstrategi.

### *Generaliserade ångestillstånd*

Initial dosering är 10 mg (10 droppar) en gång dagligen. Beroende av den enskilda patientens svar, kan dosen ökas till maximum 20 mg (20 droppar) per dag.

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

### *Tvångssyndrom*

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

Tvångssyndrom är en kronisk sjukdom, därför ska patienter behandlas under en tillräckligt lång period för att säkerställa symtomfrihet.

Behandlingseffekt och dos ska utvärderas med regelbundet intervall (se avsnitt 5.1).

### *Äldre patienter (>65 år)*

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

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

#### *Pediatrisk population*

Ciprallex 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 milt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR}$  mindre än 30 ml/minut) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

För patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en initial dos på 5 mg (5 droppar) dagligen de första 2 veckorna av behandlingen. Beroende på terapisvar kan dosen därefter ökas till 10 mg (10 droppar) dagligen. Försiktighet och extra varsam dositrering rekommenderas hos patienter med kraftigt försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19*

Till kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 rekommenderas en initial dos av 5 mg (5 droppar) dagligen de första 2 veckorna av behandlingen. Beroende på terapisvar kan dosen därefter ökas till 10 mg (10 droppar) 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 en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom med agitation, tremor, hypertermi etc. (se avsnitt 4.5).

Escitalopram i kombination med *reversibla* MAO-A hämmare (t.ex. moklobemid) eller den *reversibla icke-selektiva* MAO-hämmaren linezolid är kontraindicerat på grund av risken att utlösa ett serotonergt syndrom (se avsnitt 4.5).

Escitalopram är kontraindicerat till patienter med en känd förlängning av QT-intervallet eller med medfött långt QT-syndrom.

Escitalopram är kontraindicerat tillsammans med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

Följande varningar och försiktighetsmått gäller för hela gruppen SSRI-preparat (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

##### *Pediatrik population*

Cipralext ska inte användas vid behandling av pediatrik population. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos pediatrik population som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos pediatrik population beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

##### *Paradoxal ångest*

Vissa patienter med paniksyndrom kan uppleva ökad ångest i början av en behandling med antidepressiva. Denna paradoxala reaktion brukar avta inom de första två behandlingsveckorna. En låg startdos rekommenderas för att minska risken för en ångestökande effekt (se avsnitt 4.2).

##### *Kramper*

Behandlingen med escitalopram ska avbrytas om en patient utvecklar kramper för första gången, eller om det sker en ökning i frekvens av kramper (hos patienter med en tidigare epilepsidiagnos). SSRI ska undvikas hos patienter med okontrollerad epilepsi och patienter med behandlad epilepsi ska följas noggrant.

##### *Mani*

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

##### *Diabetes*

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

##### *Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring*

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

Andra psykiska tillstånd för vilka Cipralext förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas 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 bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-

kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

#### *Akatisi (psykomotorisk oro)*

Behandling med SSRI/SNRI har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, så som oförmåga att sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

#### *Hyponatremi*

Hyponatremi, sannolikt orsakad av för hög insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH), har rapporterats i sällsynta fall vid användning av SSRI och upphör i regel efter avslutad behandling. Försiktighet tillrådes för patienter med riskfaktorer som äldre, patienter med cirrhos eller vid samtidig användning av andra läkemedel som kan ge hyponatremi.

#### *Blödningar*

Det föreligger rapporter om hudblödningar i form av ekkymoser och purpura med SSRI. SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8). Försiktighet rekommenderas till patienter som tar SSRI, speciellt vid samtidig behandling med perorala antikoagulantia, med läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. atypiska neuroleptika och fenotiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), tiklopidin och dipyridamol) samt till patienter med känd blödningsbenägenhet.

#### *ECT (elektrokonvulsiv behandling)*

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

#### *Serotonergt syndrom*

Försiktighet rekommenderas om escitalopram används samtidigt med läkemedel med serotonerga effekter såsom triptaner (inklusive sumatriptan), opioider (inklusive tramadol) och tryptofan. I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använt SSRI samtidigt med serotonergt verkande läkemedel. En kombination av symtom som agitation, tremor, myoklonier och hypertermi kan indikera utveckling av detta tillstånd. Skulle detta inträffa ska såväl SSRI behandling som behandling med det serotonerga läkemedlet avbrytas och symtomatisk behandling insättas.

#### *Johannesört*

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

#### *Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling*

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

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras.

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomnia och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar är de oftast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. I de flesta fall uppträder dessa symtom under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom två veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). När behandlingen avslutas är det därför tillrådligt att escitalopram trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se "Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling", avsnitt 4.2).

#### Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

#### Kranskärslssjukdomar

På grund av begränsad klinisk erfarenhet ska försiktighet iakttas hos patienter med kranskärslssjukdomar (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 Torsade 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 och 4.9).

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 bör åtgärdas innan behandlingen med escitalopram påbörjas.

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

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

#### Trångvinkelglaukom

SSRI läkemedel inklusive escitalopram kan ha en effekt på pupillstorleken vilket leder till mydriasis. Denna mydriatiska effekt kan minska ögonvinkeln vilket resulterar i ökat intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Escitalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter som har trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos, motsvarande 11,8 % v/v. Varje droppe innehåller 4.8 mg etanol.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, 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 monoaminooxidashämmare (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 så som moklobemid kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om kombinationen skulle bedömas vara nödvändig ska behandlingen påbörjas med den lägsta rekommenderade dosen och med noggrann uppföljning.

##### *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 1A och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex.

fenotiaziner, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin, behandling av malaria, särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (astemizol, hydroxizin, mizolastin) etc., kontraindicerat.

*Kombinationer som kräver försiktighet:*

*Serotonergt verkande läkemedel*

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel t.ex. opioider (inklusive tramadol) och triptaner (inklusive sumatriptan) kan leda till serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4).

*Läkemedel som sänker kramptröskeln*

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

*Litium, tryptofan*

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

*Johannesört*

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

*Blödningar*

Escitalopram kombinerat med perorala antikoagulantia kan resultera i ändrad koagulation. Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia ska följas noggrant när behandling med escitalopram påbörjas eller avslutas (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan öka blödningsbenägenheten (se avsnitt 4.4.).

*Alkohol*

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

*Läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi*

Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av läkemedel som inducerar hypokalemi/hypomagnesemi 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 inblandat, dock i mindre omfattning. Metabolismen av den aktiva metaboliten S-DCT förefaller delvis vara katalyserad av CYP2D6.

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

Samtidig administrering av escitalopram och cimetidin 400 mg 2 gånger dagligen (måttligt potent generell enzymhämmare) gav en måttlig (ca 70 %) ökning i plasmakoncentrationer av escitalopram. Försiktighet tillrådes vid samtidig administrering av escitalopram och cimetidin. En dosjustering kan krävas.

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

#### *Escitaloprams effekter på andra läkemedels farmakokinetik*

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

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

*In vitro* studier har visat att escitalopram också kan ge en svag hämning av CYP2C19. Försiktighet rekommenderas vid intag av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Det finns endast begränsade kliniska data avseende exponering med escitalopram under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Cipralex ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande.

Nyfödda ska observeras om modern använt Cipralex 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, diarréer, 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 tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

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

#### *Amning*

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

#### *Fertilitet*

Data från djurstudier har visat att citalopram kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

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

Även om det är visat att escitalopram inte påverkar intellektuella funktioner eller psykomotorisk förmåga kan varje psykoaktivt läkemedel påverka omdöme och färdigheter. Patienterna ska göras uppmärksamma på den möjliga risken att deras förmåga att köra bil och handha 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 spontanrapportering efter marknadsintroduktion, listas nedan efter organklass och frekvens.

Frekvenserna är tagna från kliniska prövningar; de är inte placebo-korrigerade. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Klassificering av organsystem | Frekvens            | Biverkning                                                                   |
|-------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet       | Ingen känd frekvens | Trombocytopeni                                                               |
| Immunsystemet                 | Sällsynta           | Anafylaktisk reaktion                                                        |
| Endokrina systemet            | Ingen känd frekvens | Inadekvat ADH-insöndring, hyperprolaktinemi                                  |
| Metabolism och nutrition      | Vanliga             | Minskad aptit, ökad aptit, viktökning                                        |
|                               | Mindre vanliga      | Viktminskning                                                                |
|                               | Ingen känd frekvens | Hyponatremi, anorexi <sup>1</sup>                                            |
| Psykiska störningar           | Vanliga             | Ångest, rastlöshet, onormala drömmar<br>minskad libido<br>Kvinnor: anorgasmi |

|                                                             |                     |                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | Mindre vanliga      | Bruxism, agitation, nervositet, panikattacker, konfusions-tillstånd                             |
|                                                             | 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, koordinations-svårigheter, 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 | Elektrokardiogram QT förlängning. Ventrikulär arytm i inklusive Torsade de Pointes.             |
| Blodkär                                                     | Ingen känd frekvens | Ortostatisk hypotension                                                                         |
| Andningsvägar, bröstkorg 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, rash, 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<br>Män: priapism<br>Postpartumblödning <sup>3</sup>                                  |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga             | Utmattning, feber                                                                               |
|                                                             | Mindre vanliga      | Ödem                                                                                            |

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

<sup>2</sup> Fall av 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).

#### *QT-förlängning*

Fall med QT-förlängning och ventrikulär arythmi inklusive Torsade de Pointes har rapporterats efter lansering, främst hos kvinnliga patienter med hypokalemi eller som redan har förlängning av QT-intervallet eller andra hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 och 5.1).

#### *Klasseffekter*

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

#### *Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling*

Avbrytande av SSRI/SNRI (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående 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 till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdosering**

#### *Toxicitet*

Erfarenhet av överdosering med escitalopram är begränsad och i många fall är samtidig överdos av andra läkemedel inblandad. I en majoritet av fallen har milda eller inga symtom rapporterats. Dödsfall efter överdosering av enbart escitalopram har sällan rapporterats. I en majoritet av fallen har överdosering av andra läkemedel varit inblandade. Doser mellan 400 och 800 mg av enbart escitalopram har intagits utan allvarliga symtom.

#### *Symtom*

Symtom vid rapporterad överdosering med escitalopram inkluderar symtom främst relaterade till det centrala nervsystemet (från yrsel, tremor och agitation till sällsynta fall med serotonergt syndrom, konvulsion och koma), magtarmkanalen (illamående/kräkningar) och hjärt-kärlsystemet (hypotoni, takykardi, QT-intervallförlängning och arythmi) samt elektrolyt/vätskebalansrubbning (hypokalemi, hyponatremi).

#### *Behandling*

Det finns ingen specifik antidot. Fria luftvägar ska etableras, adekvat syresättning och andningsfunktion säkerställas. Ventrikelsköljning och användning av medicinskt kol bör övervägas. Ventrikelsköljning ska genomföras så snart som möjligt efter tablettintag. Övervakning av kardiella och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symtomatisk behandling.

Vid överdos rekommenderas EKG-övervakning av patienter med kronisk hjärtsvikt/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. Den binder också till ett allosteriskt bindningsställe på serotonintransportören, 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, alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>- och beta-receptorer, histamin H<sub>1</sub>, muskarina kolinerga, benzodiazepin och opioidreceptorer.

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

#### *Farmakodynamiska effekter*

I en dubbelblind, placebokontrollerad EKG-studie hos friska individer var ändringen i QTc-tid (Fridericia-korrigerad) 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 (högre dos än vad som rekommenderas, se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 och 4.9).

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

##### *Egentlig depression*

Escitalopram har visats vara effektivt vid akut behandling av egentliga depressioner i tre av fyra dubbel-blinda, placebo-kontrollerade korttids-studier (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. 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 korttids-studier (12 veckor). Hos patienter som svarat på behandling, var escitalopram även effektivt i en 6-månaders studie av återfallsförebyggande effekt vid social fobi. I en 24-veckors "dose-finding"-studie har effekt kunnat visas av 5, 10 och 20 mg escitalopram.

#### *Generaliserade ångesttillstånd*

Escitalopram i doser av 10 och 20 mg/dag var effektivt i fyra placebo kontrollerade studier.

I poolade data från tre studier med liknande design, vilka omfattade 421 escitaloprambehandlade patienter och 419 placebobehandlade patienter, var det 47,5 % respektive 28,9 % som svarade på behandlingen och 37,1 % och 20,8 %, uppnådde remission. Kvarstående effekt sågs från vecka 1.

Bibehållande effekt av escitalopram 20 mg/dag visades i en 24 till 76 veckors randomiserad underhållsstudie hos 373 patienter som initialt svarat på behandling i en öppen 12-veckors studie.

#### *Tvångssyndrom*

I en randomiserad, dubbel-blind, klinisk studie, observerades en skillnad med escitalopram 20 mg/dag jämfört med placebo avseende det totala Y-BOCS värdet efter 12 veckors behandling. Efter 24 veckor var både escitalopram 10 och 20 mg/dag överlägset placebo.

Förhindrande av återfall påvisades för escitalopram 10 och 20 mg/dag hos patienter som svarade på escitalopram i en studie där patienterna först behandlades öppet med escitalopram under 16 veckor och sedan gick in i en 24-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad period.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### *Absorption*

Absorptionen är nästan fullständig och oberoende av samtidigt födointag (medelvärde för tid till maximal koncentration (medel  $T_{max}$ ) är 4 timmar vid upprepad dosering). De orala dropparna är bioekvivalenta med Cipralex tabletter, och den absoluta biotillgängligheten för escitalopram kan förväntas vara cirka 80 % i likhet med 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 modersubstans och metaboliter utsöndras delvis som glukuronider. Efter upprepad dosering är koncentrationen av demetylerad och didemetylerad metabolit vanligen 28-31 % respektive <5 % av escitalopram-koncentrationen. Biotransformering av escitalopram till den demetylerade metaboliten katalyseras främst av CYP2C19. Visst bidrag är möjligt från enzymerna CYP3A4 och CYP2D6.

### *Elimination*

Elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) efter upprepad dosering är ca 30 timmar och oral plasmaclearance ( $Cl_{oral}$ ) 0,6 l/min. Huvudmetaboliterna har markant längre halveringstid.

Escitalopram och huvudmetaboliterna elimineras 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 (20-125 nmol/l) uppnås vid en daglig dos av 10 mg.

#### *Äldre patienter (>65 år)*

Escitalopram förefaller elimineras långsammare hos äldre än hos yngre patienter. Den systemiska exponeringen 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 Criteria A och B), var halveringstiden för escitalopram dubbelt så lång och exponeringen var ungefär 60 % högre än hos individer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr}$  10-53 ml/min) har en förlängd halveringstid och en liten ökning av exponeringen av racemiskt citalopram observerats.

Plasmakoncentrationerna av metaboliterna har ej studerats men kan vara förhöjda (se avsnitt 4.2).

#### *Polymorfism*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Ett komplett undersökningsprogram med prekliniska studier har inte genomförts då 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). Maximala plasmakoncentrationer vid noll-effekt-nivå överskred (8-faldigt) nivåerna vid klinisk användning, medan AUC för escitalopram endast var 3-4 gånger högre än exponeringen vid klinisk användning. För citalopram var AUC för S-enantiomeren 6-7 gånger högre än exponering vid klinisk användning. Dessa fynd är troligen relaterade till en överdriven påverkan på biogena aminer, d.v.s. sekundära till de primära farmakologiska effekterna, vilket resulterar i hemodynamiska effekter (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 råtta. Fynden i bitestiklar och lever observerades vid exponering motsvarande den i människa. Effekten är reversibel vid utsättande av behandlingen. Ackumulering av fosfolipider (fosfolipidos) i djur har observerats i samband med många katjon-amfofila läkemedel. Det är inte känt om detta har någon signifikant relevans för människa.

I studie av toxikologiska effekter på fosterutveckling i råtta observerades embryotoxiska effekter (minskad fostervikt och en reversibel försening av benbildning) vid en exponering (mätt som AUC) överstigande exponeringen i klinisk användning. Ingen ökad frekvens av missbildningar observerades. En pre- och postnatal studie visade minskad överlevnad under digivningsperioden vid exponering uttryckt som AUC i nivåer över dem som ses vid klinisk användning.

Data från djurstudier har visat att citalopram inducerar en minskning i fertilitetsindex och graviditetsindex, minskning i antalet implantationer och påverkar spermakvaliteten vid exponering som är större än vad människa exponeras för. Det finns inga djurdata gällande denna aspekt för escitalopram.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Propylgallat  
Citronsyra, vattenfri  
Etanol 96 %  
Natriumhydroxid  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas, får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år  
Efter öppnandet ska dropparna användas inom 8 veckor.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Öppnad flaska förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

15 ml i en brun glasflaska med droppinsats (polyeten) och barnsäkert skruvlock (polypropen).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Inga särskilda anvisningar.

**7            INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Valby  
Danmark

**8            NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23323

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

2007-03-02/2011-12-11

**10          DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-12-28