

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Premalex 10 mg, filmdragerade tabletter

Premalex 20 mg, filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Premalex 10 mg: Varje tablett innehåller 10 mg escitalopram (som escitalopramoxalat)

Premalex 20 mg: Varje tablett innehåller 20 mg escitalopram (som escitalopramoxalat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Premalex 10 mg: oval, vit, skårad, filmdragerad tablett märkt med "E" och "L" på var sin sida av skåran på tablettens ena sida.

Premalex 20 mg: oval, vit, skårad, filmdragerad tablett märkt med "E" och "N" på var sin sida av skåran på tablettens ena sida.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Premenstruellt dysforiskt syndrom (se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Premalex administreras en gång dagligen och kan tas med eller utan mat.

Vuxna

Behandlingen är intermittent. Den första tabletten tas samma dag som den beräknade dagen för ägglossning och behandlingen avslutas den första menstruationsdagen, för att sedan återupptas vid följande ägglossning. Dag för ägglossning kan beräknas genom att ta längden på normal menstruationscykel, d.v.s. tiden mellan en menstruation och nästa, minus 14 dagar. Detta ger antal dagar mellan menstruationens första dag och nästa ägglossning.

Doseringen är individuell och ska anpassas efter effekt och eventuella biverkningar. Optimal dos är 20 mg dagligen, men vissa kan erhålla tillräcklig effekt vid 10 mg dagligen. Rekommenderad startdos är 10 mg. Om biverkningarna inte är besvärande kan dosen ökas till 20 mg dagligen efter 2-3 dagar. Under de följande behandlingscyklerna upprepas denna upptrappning av dosen. Skulle behandlingen under andra behandlingscykeln ej ge upphov till några besvärande initiala biverkningar kan patienten

dock under tredje behandlingscykeln, testa att ta 20 mg redan från start, och, om detta visar sig vara fördragbart, fortsättningsvis avstå från dosupptrappning.

Behandlingen med Premalex ska regelbundet utvärderas för varje enskild patient, då Premalex endast har studerats under en tidsperiod om tre på varandra följande menstruationscykler.

Pediatrik population (<18 år)

Premalex ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Justering av dosen är inte nödvändig till patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} mindre än 30 ml/minut) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en initial dos på 5 mg dagligen den första behandlingscykeln. Beroende på terapivar och biverkningar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen vid nästa behandlingscykel. Försiktighet och extra varsam dositering rekommenderas hos patienter med kraftigt försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Långsamma metaboliserare avseende CYP2C19

Till kända långsamma metaboliserare avseende CYP2C19 rekommenderas en initial dos av 5 mg dagligen den första behandlingscykeln. Beroende på terapivar och biverkningar kan dosen därefter ökas till 10 mg dagligen vid nästa behandlingscykel (se avsnitt 5.2).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Risken för utsättningssymtom anses vara väsentligen mindre vid intermittent behandling av premenstruellt dysforiskt syndrom, då den kontinuerliga medicineringen aldrig pågår längre än ca 2 veckor (se avsnitt 4.4 och 4.8). Skulle patienten likväl erfara denna typ av symtom då medicineringen avbryts i samband med menstruation kan successiv dosnedtrappning övervägas, t.ex. i form av två till tre dagars behandling med halva dosen, innan tablettintaget helt upphör.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminooxidashämmare (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 försiktighet

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

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Premalex ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier där SSRI-läkemedel använts för behandling av depression förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar 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 barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

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 och ökad ångest

Premalex är inte indicerat för behandling av depression men dess aktiva beståndsdel (escitalopram) föreligger även som ett antidepressivt läkemedel. 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.

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 vid behandling av depression och ångestsjukdom 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. Denna biverkning förefaller dock vara ovanlig vid behandling av premenstruellt dysforiskt syndrom. 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 tillråds för patienter med riskfaktorer såsom 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. 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.

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).

Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling

Hos patienter som medicinerat kontinuerligt och under lång tid med SSRI-läkemedel kan utsättning av dessa medel, särskilt om sådan sker abrupt (se avsnitt 4.8), ge upphov till utsättningsymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier och känsla av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar är härvid de oftast rapporterade reaktionerna.

Risken för utsättningsymtom anses vara väsentligen mindre då den kontinuerliga medicineringen, som vid intermitterant behandling av premenstruellt dysforiskt syndrom, aldrig pågår längre än ca 2 veckor. Skulle patienten likväl erfara denna typ av symtom då medicineringen avbryts i samband med menstruation kan successiv dosnedtrappning övervägas, t.ex. i form av två till tre dagars behandling med halva dosen, innan tablettintaget helt upphör (se 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.

Kranskärllsjukdomar

På grund av begränsad klinisk erfarenhet ska försiktighet iakttas hos patienter med kranskärllsjukdomar (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 förhöjt intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom, särskilt hos predisponerade patienter. Escitalopram bör därför användas med försiktighet hos patienter som har trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Premenstruellt dysforiskt syndrom versus depression och ångestsjukdom

Vissa patienter med depressionssjukdom eller ångestsjukdom kan uppleva att symtomen förvärras under lutealfasen, d.v.s. under tiden före menstruation, men de är likväl inte helt besvärsfria under tiden mellan menstruation och ägglossning. Sådana tillstånd får ej misstolkas som premenstruellt dysforiskt syndrom. En förutsättning för att diagnosen premenstruellt dysforiskt syndrom ska vara aktuell är således att patienten är helt symtomfri under follikelfasen, d.v.s. mellan menstruation och ägglossning. Att symtomen uppvisar denna cyklicitet kan med fördel bekräftas genom att patienten för dagbok över sina symtom under två menstruationscykler.

Premalex ska enbart användas för behandling av premenstruellt dysforiskt syndrom. Även om läkemedlet innehåller en substans, escitalopram, som också används för behandling av depression och ångestsjukdom, ska Premalex inte användas för behandling av dessa sjukdomstillstånd. Patienter som rapporterar att de erfar förvärrade symtom före menstruation, men som lider av nedstämdhet eller ångest också i follikelfas, ska således ej förskrivas Premalex, utan utredas med avseende på eventuell depression eller ångestsjukdom, och behandlas därefter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kombinationer som är kontraindicerade:

Irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare

Allvarliga reaktioner har rapporterats hos patienter som fått SSRI kombinerat med en icke-selektiv irreversibel monoaminoxidashämmare (MAOI) och hos patienter som nyligen avslutat behandling med SSRI och påbörjat behandling med en sådan MAOI (se avsnitt 4.3). Vissa av fallen utvecklade ett serotonergt syndrom (se avsnitt 4.8).

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

Reversibel, selektiv MAO-A hämmare (moklobemid)

På grund av risken för serotonergt syndrom är kombination med escitalopram och en MAO-A hämmare 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 kontraindicerat 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, mizolastin) etc.

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.

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, då 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 tillråds 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). Premenstruellt dysforiskt syndrom förekommer ej under pågående graviditet varför behandling ej anses vara relevant. I händelse av graviditet bör behandlingen avslutas.

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

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

Amning

Det kan förväntas att escitalopram utsöndras i bröstmjolk. Följaktligen rekommenderas inte användning av Premalex vid amning.

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 är mest uttalade de första dagarna av tablettintag under den första menstruationscykeln då Premalex används. De minskar vanligen under fortsatt behandling och är ofta mindre uttalade under följande behandlingscykler.

I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie i patienter med premenstruellt dysforiskt syndrom som pågick i tre på varandra följande menstruationscykler behandlades 158 patienter med doser på 10 och 20 mg per dag. I denna studie var de mest vanliga biverkningar ($\geq 10\%$) som rapporterades i högre frekvens för Premalex jämförd med placebo; illamående, trötthet, muntorrhet, somnolens, yrsel, insomni, ökad svettning och gäspning.

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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Trombocytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat ADH-insöndring
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit, ökad aptit, viktökning
	Mindre vanliga	Viktminskning
	Ingen känd frekvens	Hyponatremi, anorexi ¹
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest, rastlöshet, onormala drömmar, minskad libido, anorgasmi
	Mindre vanliga	Bruxism, agitation, nervositet, panikattacker, konfusions-tillstånd
	Sällsynta	Aggression, depersonalisation, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Mani, suicidtankar, suicidalt beteende ²
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 ¹
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.
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Sinit, 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	Mindre vanliga	Metrorragi, menorragi
	Ingen känd frekvens	Galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning, feber
	Mindre vanliga	Ödem

¹ Dessa händelser har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI.

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

QT-förlängning

Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytm i 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. Risken för utsättningssymtom anses vara väsentligen mindre vid intermittent behandling av premenstruellt dysforiskt syndrom, eftersom behandlingen aldrig pågår längre än ca 2 veckor (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

4.9 Överdoser

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 arytm) 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 (5HT)-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_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ och D₂ receptorer, alfa₁-, alfa₂- och beta-receptorer, histamin H₁, muskarina kolinerga, benzodiazepin och opioidreceptorer.

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

Farmakodynamisk effekt

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

Med premenstruellt dysforiskt syndrom åsyftas ett tillstånd som enbart drabbar kvinnor i fertil ålder, och som karakteriseras av återkommande irritabilitet och/eller nedstämdhet, ofta i kombination med andra symtom, som uppträder under veckan eller veckorna före menstruation, och som upphör helt några dagar efter att menstruationen har startat. För att motivera diagnos och eventuell läkemedelsbehandling ska tillståndet vara av så allvarlig art att det utövar en påtaglig inverkan på patientens livskvalitet och sociala och/eller professionella funktionsförmåga.

Effekten av escitalopram vid premenstruellt dysforiskt syndrom har studerats i en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie som pågick i tre på varandra följande menstruationssyklar. Doser på 10 mg och 20 mg per dag administrerade från beräknad tidpunkt för ägglossning till menstruation var mer effektiva i att motverka premenstruell irritabilitet och nedstämdhet än placebo. Effekten var mer uttalad hos patienter som erhöll 20 mg per dag, medan förekomsten av biverkningar däremot inte uppvisade någon tydlig skillnad mellan de två grupperna.

Den primära effektparametern, procentuell reduktion i total symptompoäng (irritabilitet, nedstämdhet, spändhet, och lätttrördhet [labilt humör]) efter 3 behandlingscykler var 93,7 % vid 20 mg escitalopram jämförd med 68,9 % för placebo. I sekundära analyser som använde CGI-I (clinical global impression – improvement scale) och PGE (patient global evaluation) var andelen responders som efter 3 cykler uppskattade behandlingseffekten som ”våldigt mycket förbättrad” eller ”mycket förbättrad” högre vid 20 mg dosen jämförd med placebo (se tabell baserad på alla behandlade patienter).

Clinical Global Impression- Improvement Scale (CGI-I)

Cykel 3	Våldigt mycket förbättrad eller mycket förbättrad							
	Escitalopram 10 mg		Escitalopram 20 mg		Placebo		Total	
	N = 54		N = 53		N = 51		N = 158	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	29	53,7	38	71,7	23	45,1	90	57,0

Patient Global Improvement Scale (PGE)

Cykel 3	Våldigt mycket förbättrad eller mycket förbättrad							
	Escitalopram 10 mg		Escitalopram 20 mg		Placebo		Total	
	N = 54		N = 53		N = 51		N = 158	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	26	48,1	36	67,9	18	35,3	80	50,6

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen är nästan fullständig och oberoende av samtidigt födointag (medelvärdet för tid till maximal koncentration (medel T_{max}) är 4 timmar vid upprepad dosering). Den absoluta biotillgängligheten för escitalopram 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 moderssubstans 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.

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 råttor. Fynden i bitestiklar och lever observerades vid exponering motsvarande den i människa. Effekten är reversibel vid utsättning av behandlingen. Ackumulering av fosfolipider (fosfolipidos) i djur har observerats i samband med

många katjon-amfofila läkemedel. Det är inte känt om detta har någon signifikant relevans för människa.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Talk

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning: genomskinlig PVC/PE/PVdC/A1, förpackning med ytterkartong; 28 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

H. Lundbeck AB

Slagthuset

211 20 Malmö

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 42255
20 mg: 42256

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-11-26 /2015-11-26

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-10-11