

21. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Escitalopram "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28794

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Escitalopram "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg escitalopram svarende til 6,390 mg escitalopramoxalat.

10 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg escitalopram svarende til 12,780 mg escitalopramoxalat.

15 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg escitalopram svarende til 19,170 mg escitalopramoxalat.

20 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg escitalopram svarende til 25,560 mg escitalopramoxalat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg filmovertrukket tablet indeholder

hhv. 51,3 mg, 102,6 mg, 154 mg og 205,3 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg

Hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter og en diameter på 5,5 mm, præget med sort blæk med ”5” på den ene side af tabletten.

10 mg

Hvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, med delekærv på den ene side og målene 9 × 6 mm, præget med sort blæk med ”10” på hver side af tabletten. Tabletten kan deles i lige store doser.

15 mg

Hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter og en diameter på 8,5 mm, præget med sort blæk med ”15” på den ene side af tabletten.

20 mg

Hvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og målene 12 × 7,5 mm, præget med sort blæk med ”20” på hver side af tabletten. Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af moderat til svær depressiv episode.

Behandling af panikangst med eller uden agorafobi.

Behandling af socialangst (socialfobi).

Behandling af generaliseret angst.

Behandling af obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Sikkerheden ved døgndoser over 20 mg er ikke påvist.

*Moderat til svær depressiv episode*

Den sædvanlige dosis er 10 mg en gang daglig. Afhængigt af den enkelte patients individuelle respons kan denne dosis øges til maksimalt 20 mg daglig.

Der vil normalt gå 2-4 uger, før den antidepressive virkning indtræffer. Når symptomerne har fortaget sig, skal behandlingen fortsættes i mindst 6 måneder for at fastholdevirkningen.

*Panikangst med eller uden agorafobi*

Det anbefales at give en initialdosis på 5 mg i den første uge, før dosis øges til 10 mg daglig. Afhængigt af den enkelte patients respons kan dosis øges yderligere op til maksimalt 20 mg daglig.

Den maksimale virkning opnås efter ca. 3 måneder. Behandlingen varer i flere måneder.

*Social angst*

Den sædvanlige dosis er 10 mg en gang daglig. Der vil normalt gå 2-4 uger, før symptomerne fortager sig. Afhængigt af den enkelte patients respons kan dosis efterfølgende nedsættes til 5 mg eller øges til maksimalt 20 mg daglig.

Social angst er en sygdom med et kronisk forløb, og en behandlingsvarighed på 12 uger anbefales for at fastholde virkningen. Langtidsbehandling er blevet undersøgt hos responderende patienter i 6 måneder, og på individuel basis kan den anses for at forebygge tilbagefald. Fordelene ved behandlingen bør revurderes løbende.

Social angst er en veldefineret diagnostisk term for en specifik sygdom, der ikke må forveksles med ekstrem generthed. Farmakoterapi er kun indiceret, hvis sygdommen påvirker arbejdsmæssige og sociale aktiviteter i væsentlig grad.

Behandlingens rolle i forhold til kognitiv adfærdsterapi er ikke undersøgt. Farmakoterapi er et led i en samlet behandlingsstrategi.

*Generaliseret angst*

Initialdosis er 10 mg en gang daglig. Afhængigt af den enkelte patients respons kan denne dosis øges til maksimalt 20 mg daglig.

Langtidsbehandling er blevet undersøgt i mindst 6 måneder hos responderende patienter, der fik 20 mg daglig. Fordelene ved behandlingen og dosis bør revurderes løbende (se pkt. 5.1).

*Obsessiv-kompulsiv tilstand*

Initialdosis er 10 mg en gang daglig. Afhængigt af den enkelte patients respons kan denne dosis øges til maksimalt 20 mg daglig.

Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) er en kronisk sygdom, og det er vigtigt, at patienterne behandles længe nok til at sikre, at de er symptomfri. Fordelene ved behandlingen og dosis bør revurderes løbende (se pkt. 5.1).

*Ældre patienter (> 65 år)*

Initial dosis er 5 mg en gang daglig. Afhængig af individuel respons kan dosis øges til 10 mg daglig (se pkt. 5.2).

Escitalopram "Krka"s virkning på socialfobi er ikke undersøgt hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Escitalopram "Krka" bør ikke anvendes til behandling af børn under 18 år (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (CLCR < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

En initialdosis på 5 mg daglig i de første 2 ugers behandling anbefales til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Denne dosis kan øges til 10 mg daglig afhængigt af den enkelte patients respons. Forsigtighed tilrådes med særlig omhyggelig dosistitrering hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Patienter med dårlig CYP2C19-metabolisme*

Til patienter, som vides at have dårlig CYP2C19-metabolisme, anbefales en initialdosis på 5 mg daglig i de første 2 ugers behandling.

Denne dosis kan øges til 10 mg daglig afhængigt af den enkelte patients respons (se pkt. 5.2).

*Seponeringssymptomer ved behandlingsophør*

Brat seponering af escitalopram bør undgås. For at reducere risikoen for seponerings­symptomer når behandlingen med escitalopram afsluttes, skal doseringen gradvist reduceres i løbet af mindst 1-2 uger se pkt. 4.4 og 4.8). I tilfælde af uudholdelige symptomer efter en dosisreduktion eller seponering af behandlingen kan det overvejes at genoptage behandlingen med den sidst anvendte dosis. Derefter kan lægen fortsætte med at reducere dosis, men med langsommere nedtrapning.

Administration

Escitalopram "Krka" gives som en enkelt daglig dosis og kan indtages uafhængigt af måltider.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med non-selektive, *irreversible* monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret på grund af risiko for serotonergt syndrom med agitation, tremor, hypertermi m.v. (se pkt. 4.5).

Kombination af escitalopram og *reversible* MAO-A-hæmmere (f.eks. moclobemid) eller den *reversible non-selektive* MAO-hæmmer linezolid er kontraindiceret på grund af risiko for, at der opstår serotonergt syndrom (se pkt. 4.5).

Escitalopram er kontraindiceret hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom.

Escitalopram er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Følgende særlige advarsler og forsigtighedsregler gælder for den terapeutiske gruppe af serotoningenoptagshæmmere (SSRI’ere).

Pædiatrisk population

Escitalopram bør ikke anvendes til behandling af pædiatrisk population. Selvmordsrelateret adfærd (selvmords­forsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggressivitet, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske studier hos pædiatrisk population, der fik antidepressiva, end hos dem, der fik placebo. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttes at behandle patienter i denne aldersgruppe, skal de overvåges nøje for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos pædiatrisk populationmed hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

Paradoksal angst

Ved behandling af panikangst med antidepressiva kan nogle patienter i begyndelsen få intensiverede angstsymptomer. Denne paradoksvirkning aftager sædvanligvis i løbet af to uger under den fortsatte behandling. Det anbefales at indlede behandlingen med en lav dosis for at nedsætte sandsynligheden for en angstfremkaldende virkning (se pkt. 4.2).

Krampeanfald

Lægemidlet bør seponeres hos patienter, som udvikler krampeanfald for første gang eller ved stigende anfaldsfrekvens (hos patienter med en tidligere diagnose på epilepsi). SSRI’ere bør ikke gives til patienter med ustabil epilepsi, og patienter med velreguleret epilepsi bør overvåges nøje.

Mani

SSRI bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som har mani/hypomani i anamnesen.

SSRI-behandling bør seponeres hos patienter, som er på vej ind i en manisk fase.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan SSRI-behandling ændre glykæmisk kontrol (hypo- eller hyper­glykæmi). Det kan derfor blive nødvendigt at justere doseringen af insulin og/eller orale antidiabetika.

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske først ses efter nogle få ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres escitalopram, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med svær depression. Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen. Nøje overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer.

Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Akatisi/psykomotorisk rastløshed

Brug af SSRI-/SNRI-præparater er sat i forbindelse med udvikling af akatisi, som kendetegnes ved en subjektivt ubehagelig eller plagsom rastløshed og trang til at røre på sig, der ofte ledsages af en manglende evne til at sidde eller stå stille. Dette opstår for det meste i løbet af de første ugers behandling. Det kan være skadeligt at øge dosis hos patienter, som får disse symptomer.

Hyponatriæmi

I forbindelse med brug af SSRI’ere er der indberettet sjældne tilfælde af hyponatriæmi, som formentlig skyldes SIADH-syndrom (uhensigtsmæssig produktion af antidiuretika-hormon), og som generelt fortager sig ved seponering af behandlingen. Forsigtighed tilrådes hos patienter i højrisikogruppen så som ældre patienter eller patienter med cirrose eller hvis de bruges i kombination med andre lægemidler, der kan udløse hyponatriæmi.

Blødning

Der er indberettet kutane blødningsanomalier så som ekkymoser og purpura ved brug af SSRI’ere. SSRI/SNRI kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6 og 4.8). Forsigtighed tilrådes hos patienter, som tager SSRI-præparater, især ved samtidig anvendelse af orale antikoagulantia eller lægemidler, der er kendt for at påvirke trombocytfunktionen (f.eks. atypiske antipsykotika og phenothiaziner, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre og NSAID’ere (nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler), ticlopidin og dipyridamol), samt hos patienter med kendt blødningstendens.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Der er begrænset klinisk erfaring med samtidig administration af SSRI’ere og ECT, og forsigtighed tilrådes derfor.

Serotonergt syndrom

Forsigtighed tilrådes ved samtidig anvendelse af escitalopram og lægemidler med serotonerg virkning så som triptaner (inklusiv sumatriptan), opioider (inklusiv tramadol) og tryptophan.

Der er indberettet sjældne tilfælde af serotonergt syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, hos patienter, der fik SSRI’ere og serotonerge lægemidler samtidigt (se pkt. 4.5). Hvor der forekommer en kombination af symptomer så som agitation, tremor, myokloni og hypertermi, kan det være tegn på, at syndromet er under udvikling. I så fald skal behandling med SSRI-præparatet og det serotonerge lægemiddel omgående seponeres, og der skal indledes symptombehandling.

Prikbladet perikon

Samtidig brug af SSRI og naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), kan øge forekomsten af bivirkninger (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer ved behandlingsophør

Seponeringssymptomer er almindelige ved seponering af behandlingen, især hvis den afbrydes brat (se pkt. 4.8). I kliniske studier opstod der bivirkninger efter seponering af behandlingen hos ca. 25 % af de patienter, der fik escitalopram, og 15 % af dem, der fik placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer kan afhænge af en række faktorer herunder behandlingsvarighed og dosering, samt hvor hurtigt doseringen reduceres. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed, sanseforstyrrelser (herunder paræstesier og fornemmelser som ved elektrisk stød), søvnforstyrrelser (herunder insomni og intense drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, tremor, konfusion, svedudbrud, hovedpine, diarré, palpitationer, emotionel labilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser. Generelt er disse symptomer lette til moderate, men hos nogle patienter kan de optræde i svær grad.

Normalt opstår de i løbet af de første par dage efter seponering af behandlingen, men i meget sjældne tilfælde er sådanne symptomer forekommet hos patienter, som er kommet til at springe en dosis over. Generelt er symptomerne selvbegrænsende og aftager i løbet af 2 uger, mens de dog hos nogle kan være langvarige (2-3 måneder eller længere). Ved seponering af behandlingen anbefales derfor en gradvis nedtrapning af escitalopram i løbet af nogle uger eller måneder afhængigt af patientens behov (se pkt. 4.2).

Seksuel dysfunktion

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalingen­optagelses­hæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

Koronar hjertesygdom

På grund af begrænset klinisk erfaring tilrådes forsigtighed hos patienter med koronar hjertesygdom (se pkt. 5.3).

QT-intervalforlængelse

Escitalopram kan forårsage en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet. Tilfælde af QT-intervalforlængelse og ventrikulær arytmi, herunder torsade de pointes, er blevet rapporteret efter markedsføringen. Dette gælder især for kvindelige patienter, patienter med hypokaliæmi, præeksisterende QT-forlængelse eller andre hjertesygdomme (se pkt. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Forsigtighed tilrådes hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med nylig akut myokardieinfarkt eller dekompenseret hjertesvigt.

Elektrolytforstyrrelser som hypokaliæmi og hypomagnesiæmi øger risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres, inden behandling med escitalopram startes.

Hvis patienter med stabil hjertesygdom behandles, bør ekg-evaluering overvejes, inden behandlingen startes.

Hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandling med escitalopram, bør man seponere behandlingen og udføre ekg.

Lukketvinklet glaukom

SRRI’ere, herunder citalopram kan påvirke pupilstørrelsen og resultere i mydriasis. Denne virkning kan potentielt indsnævre øjenvinklen og resultere i øget intraokulært tryk og lukket-vinklet glaukom, særligt hos patienter som er prædisponerede. Escitalopram bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med lukket-vinklet glaukom eller glaukom i anamnesen.

Lactose

Escitalopram "Krka" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Total Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Farmakodynamiske interaktioner**

Kontraindicerede kombinationer

*Irreversible non-selektive MAO-hæmmere*

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige reaktioner hos patienter, der fik en SSRI’er i kombination med en non-selektiv, irreversibel monoaminooxidasehæmmer (MAO-hæmmer), samt hos patienter, som for nylig er holdt op med SSRI-behandling og er begyndt på behandling med denne type MAO-hæmmere (se pkt. 4.3). I nogle tilfælde fik patienten serotonergt syndrom (se pkt. 4.8).

Escitalopram er kontraindiceret i kombination med non-selektive, irreversible MAO-hæmmere. Behandling med escitalopram kan indledes 14 dage efter seponering af behandling med en irreversibel MAO-hæmmer. Der skal gå mindst 7 dage mellem seponering af escitaloprambehandling og indledning af behandling med en non-selektiv irreversibel MAO-hæmmer.

*Reversibel, selektiv MAO-A-hæmmer (moclobemid)*

Kombination af escitalopram og en MAO-A-hæmmer såsom moclobemid er kontraindiceret på grund af risikoen for serotonergt syndrom (se pkt. 4.3). Hvis denne kombination viser sig at være nødvendig, skal den indledes med den laveste anbefalede dosering under øget klinisk monitorering.

*Reversibel non-selektiv MAO-hæmmer (linezolid)*

Linezolid er et antibiotikum og en reversibel non-selektiv MAO-hæmmer. Det bør ikke gives til patienter, der er i behandling med escitalopram. Hvis denne kombination viser sig at være nødvendig, skal den gives i den laveste anbefalede dosis og under nøje klinisk monitorering (se pkt. 4.3).

*Irreversibel selektiv MAO-B-hæmmer (selegilin)*

Forsigtighed tilrådes ved kombination med selegilin (irreversibel MAO-B-hæmmer) på grund af risikoen for serotonergt syndrom. Selegilindoser på op til 10 mg daglig er administreret sammen med racemisk citalopram uden problemer.

*QT-interval forlængelse*

Der er ikke udført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier mellem escitalopram og andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet. Additiv virkning af escitalopram og disse lægemidler kan ikke udelukkes. Derfor er samtidig administration af escitalopram med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, såsom Klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), tricykliske antidepressiva, visse antimikrobielle midler (f.eks. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v, pentamidin, malariabehandling, især halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, hydroxyzin, mizolastine) osv., kontraindiceret.

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed

*Serotonerge lægemidler*

Samtidig administration af serotonerge lægemidler (f.eks. opioider (inklusiv tramadol) og triptaner (inklusiv sumatriptan) kan føre til serotonergt syndrom (se pkt. 4.4).

*Lægemidler, der sænker krampetærsklen*

SSRI’ere kan sænke krampetærsklen. Forsigtighed tilrådes ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan sænke krampetærsklen (f.eks. antidepressiva (tricykliske eller SSRI-præparater), neuroleptika (phenothiaziner, thioxanthener og butyrophenoner), mefloquin, bupropion og tramadol).

*Lithium, tryptophan*

Der foreligger rapporter om forstærket virkning ved samtidig behandling med SSRI’ere og lithium eller tryptophan, og forsigtighed tilrådes ved samtidig brug af SSRI’ere og disse lægemidler.

*Prikbladet perikon*

Samtidig brug af SSRI’ere og naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), kan øge forekomsten af bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Blødning*

Der kan forekomme ændret antikoagulerende virkning ved kombination af escitalopram og orale antikoagulantia. Patienter i behandling med orale antikoagulantia skal monitoreres nøje for blodets koagulationsevne, når de begynder eller slutter med at tage escitalopram (se pkt. 4.4). Samtidig brug af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’ere) kan øge blødningstendensen (se pkt. 4.4).

*Alkohol*

Der forventes ingen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner mellem escitalopram og alkohol. Som for andre psykofarmaka må samtidig indtagelse af alkohol dog frarådes.

*Lægemidler, der inducerer hypokaliæmi/hypomagnesiæmi*

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af andre lægemidler, der inducerer hypokaliæmi/hypomagnesiæmi, da disse tilstande øger risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

**Farmakokinetiske interaktioner**

Andre lægemidlers indvirkning på escitaloprams farmakokinetik

Escitaloprams metabolisme medieres primært af CYP2C19. CYP3A4 og CYP2D6 kan dog også indgå i metabolismen, omend i et mindre omfang. Metabolismen af hovedmetabolitten S-DCT (demethyleret escitalopram) synes at blive delvist katalyseret af CYP2D6.

Samtidig administration af escitalopram og omeprazol 30 mg én gang daglig (CYP2C19-hæmmer) medførte en moderat (ca. 50 %) stigning i escitaloprams plasmakoncentration.

Samtidig indtagelse af escitalopram og cimetidin 400 mg 2 gange daglig (moderat potent, generel enzymhæmmer) medførte en moderat (ca. 70 %) stigning i plasmakoncentrationer af escitalopram. Forsigtighed tilrådes, når escitalopram administreres i kombination med cimetidin. Dosisjustering kan være nødvendig.

Det er således nødvendigt at udvise forsigtighed, når escitalopram anvendes samtidig med CYP2C19-hæmmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamin, lansoprazol, ticlopidin) eller cimetidin. Det kan være nødvendigt at reducere doseringen af escitalopram som følge af overvågning for bivirkninger under samtidig behandling (se pkt. 4.4).

Escitaloprams indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Escitalopram hæmmer enzymet CYP2D6. Forsigtighed tilrådes, når escitalopram administreres sammen med lægemidler, der primært metaboliseres af dette enzym, og som har et snævert terapeutisk indeks, f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol (når det gives mod hjertesvigt), eller visse lægemidler, der påvirker centralnervesystemet og primært metaboliseres af CYP2D6, f.eks. antidepressiva så som desipramin, clomipramin og nortriptylin eller antipsykotika så som risperidon, thioridazin og haloperidol. Dosisjustering kan være på sin plads.

Samtidig administration af desipramin eller metoprolol medførte i begge tilfælde en fordobling af plasmaniveauet af de to CYP2D6-substrater.

Det er påvist i *in vitro*-studier, at escitalopram også kan medføre en svag hæmning af CYP2C19. Forsigtighed tilrådes ved samtidig brug af lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

For escitalopram er der kun utilstrækkelige date mht. eksponerede graviditeter.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Escitalopram bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er tvingende nødvendigt og kun efter nøje afvejning af risici/fordele. Nyfødte skal observeres, hvis moderen har fortsat med at anvende escitalopram i sidste del af graviditeten, især i tredje trimester. Brat seponering af behandlingen bør undgås under graviditet.

Følgende symptomer kan forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har anvendt SSRI’ere/SNRI’ere sidst i graviditeten: Åndenød, cyanose, apnø, krampeanfald, temperatursvingninger, spiseproblemer, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, spjætten, irritabilitet, letargi, konstant gråd, døsighed og søvnbesvær. Disse symptomer kan enten skyldes serotonerge virkninger eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfælde indtræffer disse komplikationer umiddelbart eller kort tid (<24 timer) efter fødslen.

Epidemiologiske data tyder på at brug af SSRI’er under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Den observerede risiko var ca. 5 tilfælde for hver 1000 graviditeter. I den almindelige befolkning er risikoen 1 til 2 tilfælde af PPHN for hver 1000 graviditeter.

Observationsdata indikerer øget risiko (mindre end en fordobling) for postpartum blødning efter eksponering for SSRI/SNRI i måneden forud for fødslen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amning

Escitalopram udskilles formentlig i modermælk, og amning frarådes derfor under behandlingen.

Fertilitet

Data fra dyrestudier har vist, at citalopram kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3).

Humane spontane rapporter om brug af visse SSRI’ere har vist, at en påvirkning af sædkvaliteten er reversibel. Hidtil er der ikke observeret påvirkning af den humane fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Selv om det ikke er påvist, at escitalopram skulle påvirke intellektuel eller psykomotorisk funktion, kan alle psykoaktive lægemidler nedsætte dømmekraft eller færdigheder.

Patienterne bør advares om risikoen for, at deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan være nedsat.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger forekommer hyppigst under den første eller anden uges behandling, hvorefter de sædvanligvis aftager i intensitet og hyppighed under den fortsatte behandling.

Liste over bivirkninger opstillet i tabel

De kendte bivirkninger ved SSRI’ere, som også er rapporteret om escitalopram i placebo­kontrollerede kliniske studier eller spontant efter markedsføring af lægemidlet, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed.

Hyppigheden stammer fra kliniske studier og er ikke korrigeret for placebo.

Hyppighed defineres som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem | Ikke kendt | Thrombocytopeni |
| Immunsystemet | Sjælden | Anafylaktisk reaktion |
| Det endokrine system | Ikke kendt | Utilstrækkelig sekretion af ADH, hyperprolaktinæmi |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Nedsat appetit, øget appetit, vægtøgning |
| Ikke almindelig | Vægttab |
| Ikke kendt | Hyponatriæmi anoreksi1 |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Angst, rastløshed, mærkelige drømme, nedsat libido  Kvinder: anorgasmi |
| Ikke almindelig | Bruxismus, agitation, nervøsitet, panikanfald, konfusion |
| Sjælden | Aggression, depersonalisering, hallucination |
| Ikke kendt | Mani, selvmordstanker, selvmordsadfærd2 |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Insomni, somnolens, svimmelhed, paræstesi, tremor |
| Ikke almindelig | Smagsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, synkope |
| Sjælden | Serotoninsyndrom |
| Ikke kendt | Dyskinesi, lidelse i bevægeapparatet, konvulsion, psykomotorisk rastløshed/akatisi1 |
| Øjne | Ikke almindelig | Mydriasis, synsforstyrrelser |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Tinnitus |
| Hjerte | Ikke almindelig | Takykardi |
| Sjælden | Bradykardi |
| Ikke kendt | QT-forlængelse iht. elektrokardiogram, ventrikulær arytmi, herunder torsade de pointes |
| Vaskulære sygdomme | Ikke kendt | Ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Sinusitis, gaben |
| Ikke almindelig | Epistaxis |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Diarré, obstipation, opkastning, mundtørhed |
| Ikke almindelig | Gastrointestinale blødninger (herunder rektal blødning) |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt | Hepatitis, abnorm leverfunktionstest |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Øget svedtendens |
| Ikke almindelig | Urticaria, alopeci, eksem, pruritus |
| Ikke kendt | Ecchymosis, angiødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | Artralgi, myalgi |
| Nyre og urinveje | Ikke kendt | Urinretention |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Mænd: Ejakulationsforstyrrelse, impotens |
| Ikke almindelig | Kvinder: metrorrhagia, menorrhagia |
| Ikke kendt | Galactorrhoea, postpartum blødning3  Mænd: priapisme |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Træthed, pyrexi |
| Ikke almindelig | Ødem |

1 Disse bivirkninger er blevet rapporteret hos den terapeutiske gruppe af SSRI’ere

2 Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under behandling med escitalopram eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

3 Denne hændelse er indberettet for den terapeutiske klasse SSRI/SNRI (se pkt. 4.4 og 4.6).

QT-intervalforlængelse

Tilfælde af QT-forlængelse og ventrikulær arytmi, herunder torsade de pointes, er rapporteret efter markedsføring. Dette skete hovedsageligt hos kvindelige patienter, patienter med hypokaliæmi, præeksisterende QT-forlængelse eller andre hjertesygdomme (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

Klasse-virkninger

Epidemiologiske studier hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og opefter, viser en forøget risiko for knoglebrud hos patienter som får SSRI’ere eller TCA’ere. Mekanismen bag dette er ukendt.

Seponeringssymptomer ved behandlingsophør

Seponering af SSRI’ere/SNRI’ere (især brat seponering) medfører sædvanligvis seponeringssymptomer. De hyppigst rapporterede bivirkninger er svimmelhed, sanseforstyrrelser (herunder paræstesier og fornemmelser som ved elektrisk stød), søvnforstyrrelser (herunder insomni og intense drømme), agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, tremor, konfusion, svedudbrud, hovedpine, diarré, palpitationer, emotionel labilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser. Generelt er disse hændelser lette til moderate og selvbegrænsende, men hos nogle patienter kan de dog være svære og/eller langvarige. Når behandling med escitalopram ikke længere er nødvendig, anbefales derfor gradvis seponering gennem dosis­nedtrapning (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

Der foreligger utilstrækkelige kliniske data om overdosering med escitalopram, og mange tilfælde involverer samtidig overdosering med andre lægemidler. I de fleste tilfælde rapporteredes om lette eller ingen symptomer. Dødsfald som følge af overdosering med escitalopram er kun sjældent set med escitalopram alene – de fleste tilfælde omfattede samtidig overdosering med andre lægemidler. Doser på 400 mg til 800 mg escitalopram alene er indtaget uden alvorlige symptomer.

Symptomer

De symptomer, som sås i indberetningerne af overdosering med escitalopram, omfatter hovedsageligt symptomer forbundet med centralnervesystemet (fra svimmelhed, tremor og agitation til sjældne tilfælde af serotonergt syndrom, kramper og koma), mave-tarm-kanalen (kvalme/opkastning) og det kardiovaskulære system (hypotension*,* takykardi, QT-intervalforlængelse og arytmi) samt forstyrrelser i væske- og saltbalancen (hypokaliæmi, hyponatriæmi).

Behandling

Der findes intet specifikt antidot. Etablering og opretholdelse af frie luftveje, sikring af tilstrækkelig iltning og ventilation. Maveskylning og/eller administration af aktivt kul bør overvejes. Maveskylningen bør udføres snarest muligt efter oral indtagelse. Det anbefales at monitorere hjertefunktion og andre vitale funktioner samt give almen understøttende symptombehandling.

Ekg-monitorering anbefales i tilfælde af overdosering hos patienter med kongestiv hjertesvigt/bradyarytmier, hos patienter i samtidig behandling med QT-forlængende lægemidler, eller hos patienter med ændret metabolisme, f.eks. nedsat leverfunktion

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidepressiva, selektive serotoningenoptagshæmmere, ATC-kode: N06AB10.

Virkningsmekanisme

Escitalopram er en selektiv hæmmer af genoptaget af serotonin (5-HT) med høj affinitet til det primære bindingssted. Det bindes også til et allosterisk sted på serotonintransporteren med en 1000 gange lavere affinitet.

Escitalopram har ingen eller lavere affinitet til en række receptorer, der omfatter 5-HT1A-, 5-HT2-, DA D1- og D2-receptorer, α1-, α2-, β-adrenoceptorer, histamin H1-, muscarine cholinerge, benzodiazepin- og opioidreceptorer.

Hæmningen af 5-HT-genoptaget er den eneste sandsynlige virkningsmekanisme, der kan forklare escitaloprams farmakologiske og kliniske virkning.

Farmakodynamiske virkninger

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret ekg-studie med raske forsøgspersoner var ændringen fra baseline i QTc (Fridericia korrektion) 4,3 msek (90% CI: 2,2; 6,4) ved en dosis på 10 mg/dag og 10,7 msek (90% CI: 8,6; 12,8) ved en supraterapeutisk dosis på 30 mg/dag (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

Klinisk virkning

*Moderate til svære depressive perioder*

Escitalopram har vist sig effektivt til akut behandling af moderate til svære depressive episoder i tre ud af fire dobbeltblinde, placebokontrollerede korttidsstudier (8 uger). I et langtidsstudie af recidivforebyggelse blev 274 patienter, som responderede på escitalopram 10 eller 20 mg daglig under en indledende 8-ugers åben behandlingsfase, randomiseret til at fortsætte med escitalopram i samme dosering eller til placebo i op til 36 uger. I dette studie oplevede de patienter, der fortsatte med escitalopram, at der gik signifikant længere tid før recidiv i de næste 36 uger sammenlignet med de patienter, der fik placebo.

*Socialfobi*

Escitalopram var effektivt både i tre korttidsstudier (12 uger) og hos respondere i et 6 måneders studie af forebyggelse af recidiv af socialangst. I et 24-ugers dosisbestemmelsesstudie blev der påvist virkning med 5, 10 og 20 mg escitalopram.

*Generaliseret angst*

Escitalopram i doser på 10 og 20 mg daglig viste sig effektivt i fire ud af fem placebo­kontrollerede studier.

I poolede data fra tre studier med samme design, der omfattede 421 patienter, som fik escitalopram, og 419 patienter, som fik placebo, sås hhv. 47,5 % og 28,9 % med respons, og 37,1 % og 28,8 % med remission. Vedvarende virkning sås fra uge 1. En vedligeholdelsesdosis på 20 mg escitalopram daglig blev påvist i et 24 til 76 ugers randomiseret studie af vedligeholdelse af virkningen hos 373 patienter, som responderede under den indledende 12-ugers åbne behandling.

*Obsessiv-kompulsiv tilstand*

I et randomiseret, dobbeltblindt, klinisk studie adskilte 20 mg escitalopram daglig sig fra placebo på den samlede Y-BOCS-score efter 12 uger. Efter 24 uger var både escitalopram 10 og 20 mg daglig bedre end placebo.

Forebyggelse af recidiv påvistes for escitalopram 10 og 20 mg daglig hos patienter, der responderede på escitalopram i en 16-ugers åben periode, og som indgik i en 24-ugers, randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret periode.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen er næsten fuldstændig og uafhængig af fødeindtagelse. (Gennemsnitlig tid til maksimal koncentration (gennemsnitlig Tmax) er 4 timer efter gentagne doser). Som for racemisk citalopram forventes en absolut biotilgængelighed for escitalopram på ca. 80 %.

Fordeling

Tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd,β/F) efter oral anvendelse er ca. 12 til 26 l/kg. Plasmaproteinbindingen er under 80 % for escitalopram og dets hovedmetabolitter.

Biotransformation

Escitalopram metaboliseres i leveren til den demethylerede og den didemethylerede metabolit. De er begge farmakologisk aktive. Alternativt kan nitrogenatomet oxideres til N-oxid-metabolitten. Både modersubstans og metabolitter udskilles delvist som glukuronider. Efter gentagne doser udgør den gennemsnitlige koncentration af den demethylerede og didemethylerede metabolit normalt henholdsvis 28-31 % og <5 % af escitaloprams koncentration. Metabolisme af escitalopram til den demethylerede metabolit foregår primært via CYP2C19. Enzymerne CYP3A4 og CYP2D6 kan dog også medvirke i nogen grad.

Elimination

Halveringstiden (t½ β) efter gentagne doser er ca. 30 timer, og den orale plasmaclearance (CLoral) er ca. 0,6 l/min. Hovedmetabolitterne har en signifikant længere halveringstid. Escitalopram og dets hovedmetabolitter elimineres formentlig både via leveren (metabolisme) og via nyrerne, og det meste af dosis udskilles som metabolitter i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Escitalopram udviser lineær farmakokinetik. Steady state-plasmakoncentration nås i løbet af en uge. Gennemsnitlig steady state-koncentration på 50 nmol/l (20-125 nmol/l) opnås med en daglig dosis på 10 mg.

Ældre patienter (> 65 år)

Escitalopram udskilles tilsyneladende langsommere hos ældre end hos yngre patienter. Systemisk eksponering (AUC) for escitalopram er ca. 50 % højere hos ældre sammenlignet med yngre raske forsøgs­personer (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A og B) var escitaloprams halveringstid ca. dobbelt så lang og eksponeringen ca. 60 % større end hos individer med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er observeret længere halveringstid og en mindre stigning i eksponeringen efter brug af racemisk citalopram hos patienter med nedsat nyrefunktion (CLCR 10-53 ml/min). Metabolitternes plasmakoncentration er ikke undersøgt, men kan være forhøjet (se pkt. 4.2).

Polymorfi

Det er observeret, at individer med dårlig CYP2C19-metabolisme har dobbelt så høj plasma­koncentration af escitalopram som individer med omfattende metabolisme. Der sås ingen ændringer i eksponering hos individer med nedsat CYP2D6-metabolisme (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Da en række toksikokinetiske og toksikologiske studier udført hos rotter med escitalopram og citalopram viste sammenlignelige resultater, er det ikke fundet nødvendigt at gennemføre et komplet program af konventionelle non-kliniske studier af escitalopram. Derfor kan alle oplysningerne om citalopram ekstrapoleres til escitalopram.

I sammenlignende toksikologiske studier udført hos rotter medførte escitalopram og citalopram kardiotoksicitet herunder kongestiv hjertesvigt efter nogle ugers behandling med doser, der medførte generel toksicitet. Kardiotoksicitet synes at korrelere med maksimal plasmakoncentration snarere end med systemisk eksponering (AUC).

Maksimal plasmakoncentration ved dosisniveauet uden virkning var 8 gange højere end i klinisk brug, mens escitaloprams AUC kun var 3-4 gange højere end den eksponering, der sås i klinisk brug. For citalopram var AUC-værdierne for S-enantiomeren 6-7 gange højere end eksponeringen ved klinisk brug. Resultaterne hænger sandsynligvis sammen med en unormalt stor indflydelse på biogene aminer, dvs. sekundært til den primære farmakologiske virkning, hvilket resulterer i en hæmodynamisk virkning (reduktion i koronar gennemstrømning) og iskæmi. Den nøjagtige mekanisme bag kardiotoksicitet hos rotter er dog ikke afklaret. Klinisk erfaring med citalopram og erfaringer fra kliniske studier med escitalopram tyder ikke på, at disse resultater har klinisk relevans.

Der er set forhøjet indhold af phospholipider i visse væv, f.eks. lunge-, bitestikel- og levervæv efter længere tids behandling af rotter med escitalopram og citalopram. Fundene i bitestikler og lever sås ved eksponering for humane doser. Virkningen er reversibel efter seponering. Der er observeret akkumulation af phospholipider (phospholipidose) hos dyr i forbindelse med mange kationamfifile lægemidler. Det vides ikke, om dette fænomen har signifikant betydning for mennesker.

I udviklingstoksikologiske studier hos rotter sås embryotoksiske virkninger (lavere vægt hos fosteret og reversibel forsinket knogledannelse) ved højere AUC end det, der ses i klinisk anvendelse. Der sås ingen øget forekomst af misdannelser. Et præ- og postnatal studie viste nedsat overlevelse i dieperioden ved højere AUC end det, der ses ved klinisk anvendelse.

Data fra dyrestudier har vist, at citalopram forårsager en reduktion i fertilitets- og graviditetsindekset, reduktion i antallet af implantationer og unormale sædceller. Dette er observeret ved eksponering langt over human eksponering.

For escitalopram foreligger ingen data fra dyrestudier vedrørende dette aspekt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Crospovidon

Povidon K30

Cellulose, mikrokrystallinsk

Majsstivelse, pregelatineret

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose 6cP (E464)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Macrogol 3000

Triacetin

*Sort blæk:*

Shellac (E904)

Jernoxid, sort (E172)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC–Alu blister, i en æske.

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 og100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Krka Sverige AB

Göta Ark 175

Medborgarplatsen 25

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 52450

10 mg: 52451

15 mg: 52452

20 mg: 52453

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. februar 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. februar 2025