

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escitalopram Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Escitalopram Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Escitalopram Krka 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Escitalopram Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,390 mg essitalopraamioksalaattia vastaten 5 mg essitalopraamia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,780 mg essitalopraamioksalaattia vastaten 10 mg essitalopraamia
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 19,170 mg essitalopraamioksalaattia vastaten 15 mg essitalopraamia
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25,560 mg essitalopraamioksalaattia vastaten 20 mg essitalopraamia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 51,3 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)
10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 102,6 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)
15 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 154 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)
20 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 205,3 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

5 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5,5 mm. Tabletin toisella puolella on mustalla merkintä ”5”.

10 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin (9 x 6 mm) molemmilla puolilla on mustalla merkintä ”10”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

15 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8,5 mm. Tabletin toisella puolella on mustalla merkintä ”15”.

20 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin (12 x 7,5 mm) molemmilla puolilla on mustalla merkintä ”20”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito.
Paniikkihäiriön ja siihen liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito.
Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito.
Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Pakko-oireisen häiriön hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 20 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

Vakavat masennustilat

Tavanomainen annostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Depressio lievittyy yleensä 2–4 viikon kuluessa. Oireiden helpotuttua hoitoa tulee jatkaa vielä vähintään kuusi kuukautta hoitotuloksen varmistamiseksi.

Paniikkihäiriön ja siihen liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito

Ensimmäisellä viikolla aloitusannokseksi suositellaan 5 mg:aa vuorokaudessa, ja sen jälkeen siirrytään 10 mg:n vuorokausiannokseen. Annosta voi suurentaa edelleen korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa hoitovasteen mukaan.

Hoidon täysi teho saavutetaan noin kolmen kuukauden kuluttua. Hoito kestää useita kuukausia.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Tavanomainen annostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Tavallisesti 2–4 viikon hoito on tarpeen oireiden lievittämiseksi. Annosta voi myöhemmin pienentää 5 mg:aan tai suurentaa enintään 20 mg:aan vuorokaudessa hoitovasteen mukaan.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on krooninen sairaus, siksi 12 viikon hoitoa suositellaan hoitotuloksen varmistamiseksi. Vasteen saaneiden potilaiden pitkäaikaishoitoa on tutkittu 6 kuukautta ja hoitoa voidaan harkita yksilöllisesti uudelleen sairastumisen estämiseksi. Potilaan hoidosta saama hyöty on arvioitava uudelleen säännöllisin välein.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on selkeästi määritelty diagnostinen termi sairaudelle, jota ei tule sekoittaa liialliseen ujouteen. Lääkehoito on tarpeen vain, jos sairaus haittaa olennaisesti ammatillista ja sosiaalista toimintaa.

Lääkehoidon arvoa verrattuna käyttäytymisterapiaan ei ole selvitetty. Lääkehoito on osa potilaan hoitokokonaisuutta.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Hoitovasteen saaneiden potilaiden osalta on kokemusta vähintään 6 kuukauden pitkäaikaishoidosta annoksella 20 mg/vrk. Hoidon hyödyt ja annostus on arvioitava uudelleen säännöllisin välein (ks. kohta 5.1).

Pakko-oireinen häiriö

Aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Koska pakko-oireinen häiriö on krooninen sairaus, potilaita tulisi hoitaa riittävän kauan oireettomuuden varmistamiseksi. Hoidon hyödyt ja annostelu on arvioitava uudelleen säännöllisin välein (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 10 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Essitalopraamin tehoa sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Escitalopram Krka -tabletteja ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville suositellaan ensimmäiset kaksi viikkoa käytettäväksi 5 mg:n vuorokausiannoksia. Annosta voi suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan 10 mg:aan vuorokaudessa. Hoidettaessa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia on noudatettava varovaisuutta ja annos on määritettävä tavallistakin huolellisemmin (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on hidas CYP2C19-metabolia

Potilailla, joilla tiedetään olevan hidas CYP2C19-metabolia, suositellaan käytettäväksi 5 mg:n vuorokausiannoksia kahden ensimmäisen viikon ajan.

Annosta voi suurentaa vasteen mukaan korkeintaan 10 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Lääkityksen äkillistä lopettamista tulisi välttää. Hoidon lopettamiseen liittyvien oireiden välttämiseksi essitalopraamin käyttö tulisi lopettaa pienentämällä annosta vähitellen vähintään viikon tai kahden ajan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen vähentämisen tai lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen ilmenee vaikeita oireita, voidaan harkita lääkitymisen aloittamista uudelleen käyttäen samansuuruisia annosta kuin aiemmin. Tämän jälkeen annoksen pienentämistä voidaan jatkaa, mutta aiempaa hitaammin.

Antotapa

Escitalopram Krka -tabletit annostellaan kerran vuorokaudessa ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö epäselektiivisten, *irreversiibelien* monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) kanssa on vasta-aiheista serotoniinioreyhtymän vaaran vuoksi. Tämä ilmenee levottomuutena, vapinana, lämmön nousuna jne. (ks. kohta 4.5).

Essitalopraamin ja *reversiibelien* MAO-A:n estäjien (kuten moklobemidin) tai *reversiibelin*, *epäselektiivisen* MAO-estäjän linetsolidin yhdistelmähoito on vasta-aiheista serotoniinioreyhtymän vaaran vuoksi (ks. kohta 4.5).

Essitalopraami on vasta-aiheinen potilaille, joilla on pidentynyt QT-aika tai synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä.

Essitalopraami on vasta-aiheinen yhteiskäytössä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet pätevät kaikkiin SSRI-lääkkeisiin (selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin).

Pediatriset potilaat

Essitalopraamia ei tulisi käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Itsetuhoisuutta (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perustella kuitenkin tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti itsetuhoisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Paniikkihäiriöpotilaiden ahdistuneisuus saattaa lisääntyä masennuslääkehoidon alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio lievittyy yleensä kahden viikon sisällä hoitoa jatkettaessa. Ahdistuneisuuden välttämiseksi kannattaa käyttää alkuun pientä annosta (ks. kohta 4.2).

Kouristuskohtaukset

Essitalopraamin käyttö on syytä lopettaa, jos potilas saa ensimmäisen kerran kouristuskohtauksia tai jos kohtaukset lisääntyvät (potilaalla, jolla on aiemmin diagnosoitu epilepsia). SSRI-lääkkeiden käyttöä on vältettävä, jos potilas sairastaa epästabiliä epilepsiaa, ja vaikka epilepsia olisi hallinnassa, potilaan tilaa on syytä seurata tarkoin.

Mania

SSRI-lääkkeitä on käytettävä varoen, jos potilaalla on ollut mania tai hypomania. SSRI-lääkkeiden käyttö on lopetettava, jos potilaalle tulee maaninen vaihe.

Diabetes

SSRI-lääkkeet saattavat vaikuttaa diabeetikon glukoositasapainoon (hypoglykemia tai hyperglykemia). Insuliiniin ja/tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatriisiin käyttöaiheisiin, mihin essitalopraamia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen.

Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia/psyykomotorinen levottomuus

SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmennyt akatisiaa, joka ilmenee subjektiivisesti epämiellyttävänä tai häiritsevänä levottomuutena ja tarpeena liikkua. Tällöin potilas ei useinkaan pysty

istumaan eikä seisomaan paikoillaan. Nämä oireet ilmenevät todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyi näitä oireita, annoksen nostaminen voi olla haitallista.

Hyponatremia

Luultavasti antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisesta erityksestä (SIADH) johtuvaa hyponatremiaa on todettu joskus harvoin SSRI-lääkkeitä käyttävillä, mutta se paranee yleensä, kun lääkkeen käyttö lopetetaan. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on erityisiä riskejä: hän on esimerkiksi iäkäs tai sairastaa kirroosia tai käyttää muuta lääkitystä, joka saattaa aiheuttaa hyponatremiaa.

Verenvuoto

SSRI-lääkkeitä käytettäessä on raportoitu ihonsisäisiä verenvuotoja, kuten ekkymooseja ja purppuraa. SSRI-lääkkeiden käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta varsinkin, jos niitä käytetään samaan aikaan oraalisten antikoagulanttien tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihutaleiden toimintaan (kuten epätyypillisten neuroleptien, fentiatsiinien, useimpien trisyklisten depressiolääkkeiden, asetyylisalisyylihapon, tulehduskipulääkkeiden (NSAID), tiklopidiinin tai dipyridamolien kanssa) tai jos potilaalla on taipumusta verenvuotohäiriöihin.

Sähköhoito

Kliinisiä kokemuksia SSRI-lääkkeiden ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä on niukasti, joten varovaisuus on paikallaan.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuus on tarpeen, jos essitalopraamia käytetään samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin tai tryptofaanin kanssa. Serotoniinioireyhtymää on todettu joillakin potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa. Useat samanaikaiset oireet, kuten levottomuus, vapina, myoklonia ja hypertermia, voivat merkitä sitä, että potilaalle on kehittymässä serotoniinioireyhtymä. Jos niin käy, SSRI-lääkkeen ja serotonergisen lääkevalmisteen käyttö täytyy lopettaa heti ja aloittaa oireenmukainen hoito.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.5).

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Hoidon lopettamiseen liittyviä oireita esiintyy yleisesti, kun lääkkeen käyttö lopetetaan, erityisesti jos se tehdään äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamiseen on liittynyt haittatapahtumia noin 25 %:lla essitalopraamia ja 15 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Oireiden esiintyminen voi riippua monesta tekijästä, kuten hoidon kestosta ja käytetystä annoksesta sekä siitä, kuinka nopeasti annosta pienennetään. Huimaus, tuntohäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), levottomuus tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaumus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta saattavat joillakin potilailla olla vaikeita. Oireet ilmenevät yleensä muutaman päivän kuluessa lääkkeen käytön lopettamisesta, mutta joissain harvoissa tapauksissa niitä on ilmennyt myös potilailla, joilta on jäänyt annos vahingossa ottamatta. Oireet menevät yleensä ohi itsestään kahden viikon kuluessa, mutta saattavat joillakin potilailla pitkittyä (2–3 kuukautta tai kauemmin). Siksi essitalopraamihoitoa lopetettaessa annosta tulisi pienentää vähitellen usean viikon tai kuukauden kuluessa potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2, *Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet*).

Sepelvaltimotauti

Koska kliinistä kokemusta sepelvaltimotautipotilaiden hoidosta on niukasti, varovaisuus on paikallaan (ks. kohta 5.3).

QT-ajan pidentyminen

Essitalopraami aiheuttaa annos-riippuvaisesti QT-ajan pidentymistä. Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsade de pointes) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia tai aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

Varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, tuore sydäninfarkti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta.

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia tai hypomagnesemia, lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä; ne pitää korjata ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

Potilaille, joilla on vakaa sydänsairaus, tulee harkita EKG-tutkimusta ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

Jos essitalopraamihoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöitä, pitää essitalopraamilääkitys lopettaa ja tehdä EKG-tutkimus.

Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös essitalopraami, voivat vaikuttaa silmän mustuaiseen kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä mustuaisia laajentava vaikutus saattaa lisätä kammiokulman ahtautumista, joka voi aiheuttaa silmänpaineen nousemista ja ahdaskulmaglaukoomaa, erityisesti riskipotilailla. Sen vuoksi essitalopraamia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Laktoosi

Escitalopram Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet lääkeryhdistelmät:

Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO-estäjät

Potilailla, jotka ovat saaneet SSRI-lääkettä yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin monoamiinioksidaasiestäjän (MAO-estäjän) kanssa, on ilmennyt vakavia reaktioita ja samoin myös potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-lääkkeen ja aloittaneet MAO-estäjän käytön (ks. kohta 4.3). Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Essitalopraamin ja epäselektiivisten, irreversiibelien MAO-estäjien yhdistelmän käyttö on vasta-aiheista. Essitalopraamin käytön voi aloittaa 14 vuorokauden kuluttua siitä, kun irreversiibelin MAO-estäjän käyttö on lopetettu. Epäselektiivisen, irreversiibelin MAO-estäjän käytön voi aloittaa vasta kun essitalopraamihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 7 vuorokautta.

Reversiibeli, selektiivinen MAO-A:n estäjä (moklobemidi)

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamin ja MAO-A:n estäjien, kuten moklobemidin, yhdistelmähoito on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos näiden yhdistäminen osoittautuu tarpeelliseksi, lääkitys on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti.

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO-A:n estäjä (linetsolidi)

Antibiootti linetsolidi on reversiibeli, epäselektiivinen MAO-estäjä eikä sitä pidä antaa potilaille, joita hoidetaan essitalopraamilla. Jos yhdistelmähoito osoittautuu tarpeelliseksi, lääkitys on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.3).

Irreversiibeli, selektiivinen MAO-B:n estäjä (selegiliini)

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamia on käytettävä varoen yhdessä selegiliinin (irreversiibeli MAO-B:n estäjä) kanssa. Selegiliinin enintään 10 mg:n vuorokausiannoksia on käytetty turvallisesti samaan aikaan raseemisen sitalopraamin kanssa.

QT-ajan pidentyminen

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia essitalopraamin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden välillä ei ole tehty. Additiivista vaikutusta essitalopraamin ja niiden välillä ei voida poissulkea. Sen vuoksi essitalopraamin yhtäaikainen käyttö lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini laskimonsisäisesti, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini), jne., on vasta-aiheista.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta:

Serotonergiset lääkevalmisteet

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden (kuten tramadolin, sumatriptaanin tai muiden triptaanien) kanssa saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään.

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuus on tarpeen, jos niitä käytetään samaan aikaan muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka saattavat alentaa kouristuskynnystä, esim. masennuslääkkeet (trisykliset, SSRI-lääkkeet), neuroleptit (fentiatsiinit, tioksanteenit ja butyrofenonit), meflokiini, bupropioni ja tramadoli.

Litium, tryptofaani

Vaikutusten voimistumista on raportoitu, kun SSRI-lääkkeitä on käytetty yhdessä litiumin tai tryptofaamin kanssa. Varovaisuus on tarpeen tällaista yhdistelmää käytettäessä.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto

Essitalopraamin käyttö samaan aikaan oraalisten antikoagulanttien kanssa saattaa muuttaa antikoagulanttivaikutusta. Jos potilas käyttää oraalisia antikoagulantteja, veren hyytymistä on seurattava tarkasti essitalopraamihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Essitalopraamilla ja alkoholilla ei liene farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Alkoholia ei kuitenkaan suositella käytettäväksi tämän kuten ei muidenkaan psykykenlääkkeiden kanssa.

Hypokaleemia/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet

Hypokaleemia/hypomagnesemiaa aiheuttavien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen, koska ne lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus essitalopraamin farmakokinetiikkaan

Essitalopraamin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP2C19:n kautta. CYP3A4 ja CYP2D6 voivat myös vähäisessä määrin vaikuttaa essitalopraamin metaboliaan. Päämetaboliitti S-DCT:n (demetyloitu essitalopraami) metabolia näyttää osaksi olevan CYP2D6:n katalysoima.

Essitalopraamin ja omepratsolin (CYP2C19-estäjä, 30 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö lisäsi essitalopraamipitoisuutta plasmassa kohtalaisesti (noin 50 %).

Essitalopraamin ja simetidiinin (kohtalaisen voimakas yleinen entsyymiestäjä, 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikainen käyttö lisäsi essitalopraamipitoisuutta plasmassa kohtalaisesti (noin 70 %). Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun essitalopraamia käytetään yhdessä simetidiinin kanssa. Annoksen muutos voi olla tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos essitalopraamia käytetään samanaikaisesti CYP2C19-estäjien (kuten omepratsolin, esomepratsolin, flukonatsolin, fluvoksamiinin, lansopratsolin tai tiklopidiinin) tai simetidiinin kanssa. Essitalopraamiannosta voidaan joutua pienentämään samanaikaisen hoidon aikana todettujen haittavaikutusten perusteella (ks. kohta 4.4.).

Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Essitalopraami on CYP2D6-entsyymin estäjä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä essitalopraamin kanssa yhtä aikaa pääasiassa tämän entsyymin avulla metaboloituvia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on pieni. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi flekainidi, propafenoni ja metoprololi (sydämen vajaatoiminnan hoidossa) ja jotkut pääasiassa CYP2D6:n avulla metaboloituvat keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet, kuten masennuslääkkeistä desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini, sekä psykoosilääkkeet kuten risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli. Annostuksen tarkistaminen voi näissä tapauksissa olla tarpeen.

Kun essitalopraamia käytettiin samaan aikaan desipramiinin tai metoprololin kanssa, kummankin CYP2D6:n substraatin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui.

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että essitalopraami voi myös vähäisessä määrin inhiboida CYP2C19:ää. Varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP2C19:n kautta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Essitalopraamin käytöstä raskauden aikana on saatavana vain vähän kliinisiä tietoja.

Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Essitalopraamia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen, ja silloinkin vasta, kun hyödyt ja haitat on huolellisesti arvioitu.

Vastasyntyneen tilaa on seurattava, jos äiti on käyttänyt essitalopraamia vielä raskauden loppuvaiheessa, erityisesti raskauden viimeisellä kolmanneksella. Lääkityksen äkillistä lopettamista raskauden aikana tulee välttää.

Jos äiti on käyttänyt SSRI- tai SNRI-lääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelu, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, hätkähtely, ärtyisyys, letargia, itkuisuus, uneliaisuus ja nukkumisvaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai olla lopettamisoireita. Useimmiten komplikaatiot alkavat heti tai pian synnytyksen jälkeen (vuorokauden kuluessa).

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN tapausta 1000 raskautta kohti.

Imetys

Essitalopraamin oletetaan erittyvän äidinmaitoon. Näin ollen imetystä hoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (ks. kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka essitalopraamin ei ole osoitettu heikentävän älyllisiä toimintoja eikä psykomotorista suorituskkyä, kaikki psykoaktiiviset lääkevalmisteet saattavat heikentää arviointi- ja suorituskkyä. Potilaita on syytä varoittaa, että lääkitys saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy eniten ensimmäisen tai toisen hoitoviikon aikana ja ne lievittyvät ja vähenevät yleensä hoitoa jatkettaessa.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa on lueteltu elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina SSRI-lääkkeiden tunnetut haittavaikutukset, joita on havaittu myös essitalopraamin käytön yhteydessä joko lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tai raportoitu spontaanisti markkinoille tulon jälkeen.

Esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tuloksiin eikä niihin ole tehty lumekorjausta. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$) tai tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen, painon nousu
	Melko harvinainen	Painon lasku
	Tuntematon	Hyponatremia, anoreksia ¹
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus, levottomuus, epänormaalit unet, libidon heikkeneminen Naiset: anorgasmia
	Melko harvinainen	Bruksismi, agitaatio, hermostuneisuus, paniikkikohtaus, sekavuus
	Harvinainen	Aggressio, depersonalisaatio, hallusinaatio
	Tuntematon	Mania, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen ²
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina
	Melko harvinainen	Makuaistin häiriö, unihäiriö, synkopee
	Harvinainen	Serotoniinireyhtymä
	Tuntematon	Dyskinesia, liikehäiriö, kouristus, psykomotorinen levottomuus/akatisia ¹
Silmät	Melko harvinainen	Mydriaasi, näköhäiriö

Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia
	Harvinainen	Bradykardia
	Tuntematon	QT-aika pidentynyt EKG:ssa, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Sinuiitti, haukottelu
	Melko harvinainen	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuus
	Melko harvinainen	Maha- ja suolistoverenvuodot (myös peräsuoleessa)
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti, epänormaali maksan toimintakoe
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen	Lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinainen	Urtikaria, alopesia, ihottuma, kutina
	Tuntematon	Ekkymoosi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Miehet: ejakulaatiohäiriö, impotenssi
	Melko harvinainen	Naiset: metrorragia, menorragia
	Tuntematon	Galaktorrea, Miehet: priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, kuume
	Melko harvinainen	Turvotus

¹ Näitä tapahtumia on raportoitu SSRI-ryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä.

² Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu essitalopraamihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

QT-ajan piteneminen

Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia, aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Luokkavaikutukset:

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käytön lopettaminen (varsinkin äkillisesti) aiheuttaa usein lopettamisoireita. Huimaus, tuntohäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), levottomuus tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmän raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja menevät itsestään ohi, mutta joillain potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkittyneitä. Tämän vuoksi essitalopraamihoidon lopettamista asteittain suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4), kun hoito ei enää ole tarpeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Myrkyllisyys

Kliinistä tietoa essitalopraamin yliannostuksesta on niukasti, ja useisiin tapauksiin on liittynyt myös muiden lääkkeiden yliannostus. Useimmissa tapauksissa ei ole raportoitu lainkaan tai vain lieviä oireita. Pelkän essitalopraamin yliannostukseen liittyviä kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu harvoin; useimpiin tapauksiin on liittynyt myös muiden lääkkeiden samanaikainen yliannostus. Pelkän essitalopraamin annoksia 400–800 mg on otettu ilman vaikeita oireita.

Oireet

Essitalopraamin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen lähinnä keskushermosto-oireita (oireet ovat vaihdelleet huimauksesta, vapinasta ja agitaatiosta harvoin tapauksiin, joissa on todettu serotoniinioireyhtymä, kouristuksia ja kooma), ruoansulatuselimistön oireita (pahoinvointia tai oksentelua), kardiovaskulaarisia oireita (hypotoniaa, takykardiaa, QT-ajan pitenemistä ja rytmihäiriöitä) sekä elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa).

Hoito

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Varmista että hengitystiet ovat avoimet ja pidä ne avoimina, varmista riittävä hapetus ja keuhkotuuletus. Mahahuuhtelua ja aktiivihäilän käyttöä tulisi harkita. Mahahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian suun kautta otetun yliannoksen jälkeen. Sydämen toiminnan ja elintoimintojen seuraaminen sekä tavallinen oireenmukainen tukihoido on tarpeen.

Yliannostapauksissa potilaiden, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai harvalyöntisyys, jotka käyttävät samanaikaisesti jotain muuta QT-aikaa pidentävää lääkettä, tai joilla on muutoksia aineenvaihdunnassa (esim. maksan vajaatoiminta) EKG-seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Depressioläkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N06AB10

Vaikutusmekanismi

Essitalopraami estää selektiivisesti serotoniinin (5-HT) soluunottoa. Sillä on voimakas affiniteetti serotoniinin kuljettajaproteiinin ensisijaiseen sitoutumiskohtaan. Essitalopraami sitoutuu myös serotoniinin kuljettajaproteiinin allosteriseen sitoutumiskohtaan 1000 kertaa alhaisemmalla affiniteetilla.

Essitalopraamilla ei ole lainkaan affiniteettia tai on vain vähäinen affiniteetti lukuisiin reseptoreihin mukaan lukien 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- ja D₂-reseptorit, α_1 -, α_2 - ja β -adrenergiset reseptorit, histamiinin H₁-reseptorit, kolinergiset muskariinireseptorit, bentsodiatsepiinin reseptorit ja opioidireseptorit.

Serotoniinin takaisinoton esto on ainoa todennäköinen vaikutusmekanismi, joka selittää essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 4,3 ms (90 % luottamusväli: 2,2–6,4) 10 mg:n päiväannoksella ja 10,7 ms (90 % luottamusväli: 8,6–12,8) 30 mg:n päiväannoksella (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Kliininen teho

Vakavien masennustilojen hoito

Essitalopraamin teho vakavien masennustilojen akuuttihoitossa on osoitettu kolmessa neljästä lyhytkestoisesta (8 viikkoa), lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta. Pitkäkestoisessa sairauden uusiutumisen estoa arvioivassa tutkimuksessa 274 potilasta, jotka saivat vasteen essitalopraamille (10 mg/vrk tai 20 mg/vrk) tutkimuksen avoimessa 8 viikkoa kestäneessä alkuvaiheessa, jatkoivat satunnaistetusti samalla essitalopraamin annostuksella tai lumelääkkeellä pisimmillään 36 viikkoa. Tässä tutkimuksessa essitalopraamihoitoa jatkaneilla potilailla taudin uusiutuminen seuraavan 36 viikon aikana tapahtui myöhemmin verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Essitalopraami oli tehokas sekä kolmessa lyhytkestoisessa tutkimuksessa (12 viikkoa) että vasteen saaneiden potilaiden 6 kuukautta kestäneessä sairauden uusiutumisen estoa selvittäneessä tutkimuksessa. Annostasoa selvittäneessä 24 viikon tutkimuksessa on osoitettu essitalopraamiannosten 5 mg, 10 mg ja 20 mg teho.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Essitalopraami annoksilla 10 mg ja 20 mg vuorokaudessa oli tehokas kaikissa neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa.

Kolmessa asetelmaltaan samanlaisessa tutkimuksessa verrattiin yhteensä 421 essitalopraamilla ja 419 lumelääkkeellä hoidettua potilasta. Tutkimusten yhdistetyt tulokset osoittivat, että 47,5 % essitalopraamia saaneista potilaista ja 28,9 % lumelääkettä saaneista potilaista reagoivat hoitoon. 37,1 % :lla essitalopraamia saaneista potilaista ja 20,8 % :lla lumelääkettä saaneista potilaista oireet lievenivät ainakin väliaikaisesti (remissio). Pysyvä hoitovaikutus alkoi ensimmäisen hoitoviikon jälkeen. Essitalopraamin pitkäaikaisteho, annoksella 20 mg/vrk, on osoitettu 24–76 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa tutkimuksessa niillä 373 potilaalla, joilla oli todettu hoitovaste tutkimuksen avoimessa 12 viikkoa kestäneessä alkuvaiheessa.

Pakko-oireinen häiriö

Satunnaistetussa, kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa essitalopraami annoksella 20 mg/vrk erosi lumelääkkeestä Y-BOCS-asteikolla arvioituna 12 viikon jälkeen. 24 viikon jälkeen annostasot 10 mg/vrk ja 20 mg/vrk osoittautuivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaammiksi. Sairauden uusiutumisen esto on osoitettu 10 mg/vrk ja 20 mg/vrk annoksilla potilailla, jotka saivat hoitovasteen essitalopraamille 16 viikkoa kestäneessä tutkimuksen avoimessa vaiheessa ja jotka jatkoivat hoitoa tutkimuksen 24 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa vaiheessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen on lähes täydellistä eikä riipu ruokailusta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden (keskimääräinen T_{max}) saavuttamiseen toistuvassa annostelussa on 4 tuntia. Essitalopraamin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 80 % samoin kuin raseemisenkin sitalopraamin.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus ($V_{d,B}/F$) on oraalisen annostelun jälkeen noin 12–26 l/kg. Essitalopraami ja sen päämetaboliitit sitoutuvat alle 80-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Essitalopraami metaboloituu maksassa muodostaen demetyloituneita ja didemetyloituneita metaboliitteja. Molemmat metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia. Vaihtoehtoisesti typpi voi hapettua, jolloin muodostuu typpioksidimetaboliitti. Sekä lähtöaine että metaboliitit erittyvät osittain glukuronideina. Useiden annosten jälkeen demetyylimetaboliittien keskimääräinen pitoisuus on tavallisesti 28–31 % ja didemetyylimetaboliittien keskimääräinen pitoisuus < 5 % essitalopraamin pitoisuudesta. Essitalopraamin biotransformaatio demetyloituneeksi metaboliitiksi tapahtuu pääasiallisesti CYP2C19-entsyymien välityksellä. Jonkin verran biotransformaatiota tapahtuu mahdollisesti CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) toistuvien annosten jälkeen on noin 30 tuntia. Suun kautta otetun annostelun jälkeinen plasmapuhdistuma (Cl_{oral}) on noin 0,6 l/min. Päämetaboliiteilla on huomattavasti pidempi puoliintumisaika. Essitalopraami ja sen päämetaboliitit eliminoituvat luultavasti sekä maksan (metaboloitumalla) että munuaisten kautta, ja suurin osa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarista. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan noin viikossa. Kun vuorokausiannos on 10 mg, keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus on 50 nmol/l (vaihteluväli 20–125 nmol/l).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Essitalopraami eliminoituu hitaammin iäkkäillä potilailla nuorempiin verrattuna. Iäkkäillä potilailla systeeminen altistus (AUC) on noin 50 % suurempi nuoriin vapaaehtoisiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievästä tai kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta (Child-Pugh-kriteerit A ja B) kärsivillä potilailla essitalopraamin puoliintumisaika oli noin kaksinkertainen ja altistus noin 60 % suurempi kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (CL_{cr} 10–53 ml/min), raseemisella sitalopraamilla on havaittu puoliintumisaajan pidentymistä ja vähäistä lääkeainepitoisuuden nousua. Metaboliittien pitoisuuksia plasmassa ei ole tutkittu, mutta ne voivat olla kohonneet (ks. kohta 4.2).

Polymorfia

Potilailla, joilla on havaittu hidastunut CYP2C19-metabolia, essitalopraamipitoisuudet plasmassa ovat olleet kaksi kertaa suurempia nopeisiin metaboliittien verrattuina. Merkittäviä pitoisuuksien muutoksia ei havaittu hitaan metabolian potilailla CYP2D6:n suhteen (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Essitalopraamilla ei ole tehty kaikkia tavanomaisia prekliinisiä tutkimuksia, koska essitalopraamin ja sitalopraamin toksikokinetiikka ja toksikologia osoittautuivat rottakokeissa samanlaisiksi. Siksi kaikkien sitalopraamia koskevien tulosten voidaan katsoa pätevän myös essitalopraamiin.

Rotilla tehdyissä vertailevissa toksikologisissa tutkimuksissa essitalopraami ja sitalopraami aiheuttivat sydäntoksisuutta, kuten sydämen vajaatoimintaa, muutaman viikon hoidon jälkeen annoksilla, jotka aiheuttivat yleisiä toksisia vaikutuksia. Sydäntoksisuus korreloi plasman huippupitoisuuteen eikä niinkään systeemiseen altistukseen (AUC).

Plasman huippupitoisuudet, joilla vaikutuksia ei todettu olevan, olivat huomattavasti (8 kertaa) kliinisiä pitoisuuksia suurempia, vaikka essitalopraamin AUC-arvo oli vain 3–4 kertaa suurempi kuin kliinisessä käytössä. Sitalopraamin S-enantiomeerin AUC-arvot olivat 6–7 kertaa suuremmat kuin kliinisessä käytössä. Löydökset liittyvät todennäköisesti lääkkeen voimakkaaseen vaikutukseen biogeenisiin amiineihin eli johtuvat lääkkeen sekundaarisista vaikutuksista eivätkä primaarisista

farmakologisista vaikutuksista. Nämä johtavat hemodynaamisiin muutoksiin (sepelvaltimoiden virtauksen vähenemiseen) ja aiheuttavat iskemiaa. Sydäntoksisten vaikutusten tarkka mekanismi rotilla ei kuitenkaan ole tiedossa. Kliininen kokemus sitalopraamista ja essitalopraamista sekä kokemukset essitalopraamista kliinisissä tutkimuksissa eivät viittaa siihen, että näillä löydöksillä olisi mitään kliinistä yhteyttä.

Pitkäaikaisen essitalopraami- ja sitalopraamihoidon jälkeen rotilla on todettu suurentuneita fosfolipidipitoisuuksia joissakin kudoksissa, kuten keuhkoissa, lisäkiveksissä ja maksassa. Vaikutukset lisäkiveksiin ja maksaan todettiin käytettäessä samanlaisia lääkeainepitoisuuksia kuin ihmisillä. Vaikutus korjautuu, kun hoito lopetetaan. Eläimillä on havaittu fosfolipidien kertymistä (fosfolipidoosi) käytettäessä useita kationisia, amfifilisiä lääkkeitä. Ei tiedetä, onko tällä ilmiöllä huomattavaa merkitystä ihmisen kannalta.

Rotilla tehdyissä kehitystoksikologisissa tutkimuksissa todettiin toksisia vaikutuksia alkioon (sikiön painon vähenemistä ja korjautuvaa luutumisen viivästymistä), kun AUC-arvot olivat suurempia kuin kliinisessä käytössä. Epämuodostumien lisääntymistä ei todettu. Yhdessä pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin, että imetysaikana poikasten kuolleisuus oli lisääntynyt, kun systeeminen altistus (AUC) oli selvästi korkeampi kuin kliinisessä käytössä.

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami aiheuttaa poikkeamia siittiöissä, hedelmällisyys- ja raskausindeksin laskua sekä vähentää kohdun limakalvoon kiinnittyneiden munasolujen määrää selvästi suuremmilla pitoisuuksilla, kuin mihin ihmiset altistuvat. Tähän liittyviä eläinkokeita essitalopraamilla ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni
Povidoni K30
Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 6cP (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 3000
Triasetiini
Musta painomuste:
Sellakka (E904)
Rautaoksidi, musta (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot: pahvikotelossa 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa (OPA/Alu/PVC-Alu).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 31540

10 mg: 31541

15 mg: 31542

20 mg: 31543

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.4.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.2.2020