KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESMAX® 15 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 15 mg essitaloprama eşdeğer 19,155 mg essitalopram oksalat içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddelerin listesi için bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz, beyaza yakın oval, bir yüzü çentikli film kaplı tablet.

Tabletler iki parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Majör depresif durumlar,
Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu,
Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi),
Yaygın anksiyete bozukluğu,
Obsesif-Kompülsif Bozukluk (OKB) tedavilerinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
20 mg'ın üzerindeki günlük dozlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.
65 yaş altındaki erişkinlerde maksimum doz 20 mg/gün olarak aynı şekilde kalmaktadır.

<u>Majör depresif durumlar</u>
Günde bir kez 10 mg olarak alınır. Bireysel hasta cevabına göre, doz günde maksimum 20 mg'a çıkarılabilir.

Antidepresan cevap için genelde 2-4 hafta gerekir. Belirtiler düzeldikten sonra, alınacak cevabın konsolidasyonu için en az 6 aylık tedavi süresi gerekmektedir.

Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu

Günlük 10 mg'lık doza geçilmeden önce, ilk hafta günde 5 mg'lık başlangıç dozu tavsiye edilir. Doz daha sonra, alınacak bireysel hasta cevabına göre, günde maksimum 20 mg'a çıkarılabilir.

Maksimum etki, yaklaşık 3 ay sonra alınır. Tedavi birkaç ay sürer.

Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi)

Günde bir kez 10 mg olarak alınır. Semptomların giderilmesi için genellikle 2-4 hafta gereklidir. Hastanın bireysel yanıtına göre doz 5 mg'a düşürülebilir veya günde maksimum 20 mg'a çıkarılabilir.

Sosyal anksiyete bozukluğu, kronik seyirli bir hastalıktır ve alınacak cevabın konsolidasyonu için 12 haftalık tedavi tavsiye edilir. Tedaviye cevap verenlerin 6 aylık uzun dönemli tedavisi incelendiğinde, relapsın önlenmesi bakımından cevabın bireylere bağlı olarak değerlendirilmesi gerektiği görülmüştür. Tedaviden sağlanan faydaların düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Sosyal anksiyete bozukluğu, spesifik bir bozukluğun iyi tanımlanmış tanısal terminolojisidir ve aşırı çekingenlikle karıştırılmamalıdır. Bu bozukluğun sadece profesyonel ve sosyal aktivitelere önemli şekilde etki etmesi halinde ilaçla tedaviye başlanmalıdır.

Bu tedavi, kognitif davranışsal terapi ile karşılaştırmalı olarak incelenmemiştir. İlaçla tedavi, genel tedavi stratejisinin bir parçasıdır.

Yaygın anksiyete bozukluğu

Başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Bireysel hasta cevabına göre, doz günde maksimum 20mg'a çıkarılabilir.

Tedaviye cevap veren hastalarda, uzun dönemli tedavi (20 mg/gün) en az 6 aylık çalışmalarla değerlendirilmiştir. Tedaviden sağlanan faydalar ve doz düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Obsesif-Kompülsif Bozukluk (OKB)

Başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Bireysel hasta cevabına göre, doz günde maksimum 20mg'a çıkarılabilir.

OKB kronik bir hastalık olduğundan dolayı hastalar, semptomların giderildiğinden emin olmak için yeterli süre tedavi edilmelidir.

Tedaviden sağlanan faydalar ve doz düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

ESMAX günde tek doz olarak, besinlerle birlikte veya öğün aralarında kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta dereceli böbrek işlev bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Böbrek işlevi ciddi olarak azalmış (CL_{CR} < 30 ml / dakika) hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif veya orta dereceli karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda tedavinin ilk iki haftası için başlangıç dozu olarak 5 mg uygulanması önerilir. Bireysel hasta cevabına göre doz günde 10 mg'a yükseltilebilir. Karaciğer işlevi ciddi olarak azalmış hastalarda, özellikle dikkatli doz titrasyonu önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı)

ESMAX çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü)

Başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Bireysel hasta cevabına göre doz günde maksimum 10 mg'ayükseltilebilir. (bkz. Bölüm 5.2).

ESMAX'ın yaşlı hastalarda sosyal anksiyete bozukluğundaki etkililiği araştırılmamıştır. 65 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda essitalopram maksimum dozu 10 mg/gün'e düşürülmüştür.

<u>CYP2C19 yönünden zayıf metabolize edici olan hastalar:</u>

CYP2C19 yönünden zayıf metabolize edici olan hastalarda tedavinin ilk iki haftalık bölümünde başlangıç dozu olarak 5 mg kullanılması önerilir. Bireysel hasta cevabına göre doz, günde 10 mg'a yükseltilebilir (bkz. Bölüm 5.2).

<u>Tedavi sonlandırıldığında görülen kesilme belirtileri</u>

İlacın ani olarak kesilmesinden kaçınılmalıdır. Olası kesilme belirtilerini önlemek için; essitalopram tedavisine, en az bir veya iki haftalık süre içerisinde doz yavaşça azaltılarak son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Dozun azaltılması ve tedavinin kesilmesini takiben tolere edilemeyen semptomlar oluşursa, bu durumda, daha önce reçete edilen doza yeniden başlanması göz önünde bulundurulmalıdır. Sonrasında doktor dozu azaltmaya kademeli, ancak daha yavaş olarak, devam edebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerinden herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Non-selektif irreversibl monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAO-inhibitörleri) birlikte kullanılması ajitasyon, tremor, hipertermi vb. belirtilerin görüldüğü serotonin sendromu riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Essitalopramın reversibl MAO-A inhibitörleriyle (örn. moklobemid) veya reversibl non-selektif

MAO-inhibitörü linezolid ile birlikte kombine kullanılması serotonin sendromuna neden olma riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
Essitalopram QT aralığı uzaması olduğu bilinen hastalarda ya da konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda kontrendikedir.

Essitalopramın QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünlerle kullanımı kontrendikedir.
Pimozid ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıdaki özel uyarı ve önlemler Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) terapötiksınıfındaki tüm ilaçları kapsar.

Pediyatrik popülasyon
ESMAX, pediyatrik popülasyonun tedavisinde kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda antidepresanlar ile tedavi edilen pediyatrik popülasyonda, plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında intiharla ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (çoğunlukla saldırganlık, zıtlaşma davranışı ve sinirlilik) daha sık gözlenmiştir. Klinik bir gereksinime dayanarak yine de tedavi etme kararı alınırsa, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkmasına karşı dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, pediyatrik popülasyon için büyüme, olgunlaşma, kognitif ve davranışsal gelişim ile ilgili uzun dönemli güvenlilik verisi bulunmamaktadır.

Paradoksikal anksiyete
Panik bozukluğu olan bazı hastalar antidepresan tedavisinin başında, artan anksiyete semptomları sergileyebilir. Bu paradoksikal reaksiyon, tedaviye başlanmasından itibaren ilk iki hafta içinde çoğunlukla kaybolur. Olası anksiyojenik etkileri azaltmak için düşük başlangıç dozu önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Nöbetler
Eğer hasta ilacın kullanımı sırasında ilk kez nöbet geçirirse veya daha önce epilepsi tanısı olan hastalarda nöbet sıklığında artış varsa, essitalopram kesilmelidir. Stabil olmayan epilepsili hastalara SSRI verilmemelidir. Epilepsisi kontrol altında olan hastalar ise yakından izlenmelidir.

Mani
Geçmişinde mani/hipomani olan hastalarda SSRI'lar dikkatle kullanılmalıdır. Hasta manik fazagirerse SSRI kesilmelidir.

Diyabet
Diyabetli hastalarda SSRI tedavisi glisemik kontrolü değiştirebilir (hipoglisemi veya hiperglisemi). İnsülin ve/veya oral hipoglisemik ilacın dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir.

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir. ESMAX, 18 yaş ve üzeri hastalarda majör depresif durumlar, agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi), yaygın anksiyete bozukluğu ve obsesif kompülsif bozukluk (OKB) tedavilerinde endikedir. ESMAX çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. ESMAX'ın yaşlı hastalarda sosyal anksiyete bozukluğundaki etkililiği araştırılmamıştır.

Depresyon; intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) riskinde artış ile kendini gösterir. Bu risk anlamlı bir iyileşme oluşuncaya kadar devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha fazla sürede bir düzelme oluşmayabileceği için hastalar bir düzelme oluşuncaya kadar yakından izlenmelidir. Genel klinik tecrübeye göre iyileşmenin erken evrelerinde intihar riski artabilir.

Essitalopramın reçetelendiği diğer psikiyatrik durumlarda da intiharla ilgili olay riski artmış olabilir. Ayrıca bu durumlarla birlikte majör depresif bozukluk da bulunabilir. Bundan dolayı majör depresif bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken uygulanan önlemlerin aynısı diğer psikiyatik bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken de uygulanmalıdır.

Öyküsünde intiharla ilişkili olay bulunan hastalar veya tedavinin başlangıcından önce anlamlı derecede intihar düşüncesi sergileyen kişilerde, intihar düşüncesi veya intihar girişiminde bulunma riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir ve tedavi sırasında dikkatli bir izlem yapılmalıdır.

Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda, antidepresanlara ilişkin yapılan, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, 25 yaşın altındaki hastalarda plasebo ile kıyaslandığında antideprasanlarla intihar davranışı riskinde bir artış olduğunu göstermiştir. Yüksek risk taşıyanlar başta olmak üzere tüm hastalar, özellikle tedavinin erken evrelerinde ve doz değişikliklerini izleyen dönemlerde yakından izlenmelidir. Hastalar (ve hasta ile ilgilenenler), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve davranışlarda olağan dışı değişiklikler ortaya çıkmasına karşı hastanın izlenmesi gerektiği konusunda ve bu semptomlar ortaya çıktığında derhal doktora başvurulması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Akatizi/psikomotor huzursuzluk

SSRI/Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü (SNRI) kullanımı, akatizi (subjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntılı huzursuzluk ile karakterize ve çoğu kez oturamama veya hareketsiz duramama) gelişimine neden olabilir. Bu durum çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftası içinde oluşmaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, dozun arttırılması zararlı olabilir.

Hiponatremi

Muhtemelen Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanmasına bağlı hiponatremi, SSRI kullanımıyla seyrek olarak bildirilmiştir. Bu durum genellikle tedavinin kesilmesinden

sonra sona erer. Yaşlı hastalar, sirozu olanlar veya birlikte hiponatremi oluşturduğu bilinen ilaçlar kullanmakta olan hastalar gibi risk altında olanlarda SSRI'lar dikkatle kullanılmalıdır.

Kanama

SSRI'lar ile tedavi sırasında ekimoz, purpura gibi yüzeysel kanama bozuklukları rapor edilmiştir. SSRI'lar / SNRI'lar doğum sonrası kanama riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.6, 4.8). Özellikle oral antikoagülanlar ve trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen bazı ilaçlarla (örneğin; atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, trisiklik antidepresanların çoğu, asetilsalisilikasit ve non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), tiklopidin ve dipiridamol) birlikte SSRI kullananlarda ve kanama eğilimi olduğu bilinen hastalarda SSRI kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Elektrokonvülzif tedavi (EKT)

SSRI'lar ile EKT'nin birlikte uygulanmasına ilişkin yayınlanmış klinik deney sınırlı olduğundan dikkatli olunması önerilir.

Serotonin sendromu

Essitalopram, triptanlar (sumatriptan dahil), opioidler (tramadol dahil) ve triptofan gibi serotonerjik etkileri olan ilaçlarla birlikte kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır. SSRI'larla birlikte serotonerjik ilaç kullanan hastalarda serotonin sendromu seyrek olarak rapor edilmiştir. Ajitasyon, tremor, miyokloni ve hipertermi gibi semptomların birlikte oluşumu bu durumun gelişimine işaret edebilir. Böyle durumlarda, SSRI ve serotonerjik ilaç derhal kesilmeli ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

St. John's Wort

İçerisinde St. John's Wort *(Hypericum perforatum)* bulunan bitkisel preparatlar ile SSRI'ların birlikte kullanılması advers reaksiyonların oluşumunda artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi sonlandırıldığında görülen kesilme belirtileri

Tedavi kesildiğinde görülen belirtiler, özellikle tedavi aniden kesilmişse sıktır (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda tedavinin kesilmesiyle görülen istenmeyen olaylar essitalopram ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 25'inde ve plasebo alan hastaların yaklaşık % 15'inde görülmüştür.

Kesilme belirtilerinin riski, tedavi süresi ve dozu ile doz azaltma hızını içeren birkaç faktöre bağlı olabilir. Sersemlik hali, duyusal bozukluklar (parestezi ve elektrik şok hissi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpitasyon, duygusal instabilite, irritabilite ve görsel bozukluklar en yaygın bildirilen reaksiyonlardır. Bu belirtiler genellikle hafif ve orta şiddettedir fakat bazı hastalarda şiddetli şekilde olabilirler.

Çoğu zaman bunlar tedavinin kesilmesinden sonraki ilk birkaç gün içinde ortaya çıkarlar, fakat istemeden bir doz atlamış olan hastalarda bu tür semptomların görülmesine ilişkin çok az sayıda rapor bulunmaktadır.

Bu belirtiler genellikle kendini kısıtlayıcı özelliktedir ve çoğu zaman iki hafta içinde çözümlenmesine rağmen bazı bireylerde bu süre uzayabilir (2-3 ay veya daha fazla). Bundan dolayı, tedavi kesileceği zaman essitalopram hastanın ihtiyaçlarına göre birkaç hafta veya aylık sürede yavaş yavaş azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 "Tedavi sonlandırıldığında görülen kesilme belirtileri").

Cinsel işlev bozukluğu

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)/ serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SSRI/ SNRI'ın kesilmesine rağmen semptomların devam ettiği uzun süreli cinsel işlev bozukluğu raporları vardır.

Koroner kalp hastalığı

Sınırlı klinik tecrübe nedeniyle, koroner kalp hastalığı olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

QT aralığı uzaması

Essilatopram doza–bağımlı QT intervali uzamasıyla ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde ağırlıklı olarak kadın hastalarda, hipokalemisi olanlarda ya da önceden QT uzaması veya başka kardiyak hastalıkları olanlarda, QT aralığı uzaması ve Torsades de pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi bildirimleri olmuştur (bkz. Bölüm 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ve 5.1).

Torsades de pointes geliştirme riski yüksek olan hastalarda, örneğin konjestif kalp yetmezliği olanlar, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü olanlar, bradiaritmileri olanlar ya da eş zamanlı hastalık veya ilaç kullanımı nedeniyle hipokalemi ya da hipomagnezemiye yatkınlığı olanlarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Belirgin bradikardisi olan hastalarda veya yakın zamanda akut miyokart enfarktüsü geçirmiş veya kompanse olmayan kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Hipokalemi veya hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları malign aritmi riskini artırır. Essitalopram ile tedaviye başlamadan önce bunların düzeltilmesi gereklidir.

Stabil kardiyak hastalığı olan hastalar tedavi ediliyorsa, tedaviye başlamadan önce elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Eğer essitalopram ile tedavi sırasında kardiyak aritmi oluşursa, tedavi sonlandırılmalıdır ve hasta EKG ile değerlendirilmelidir.

Yeni doğanda inatçı pulmoner hipertansiyon riski

Epidemiyolojik veriler, hamilelikte, özellikle de hamileliğin geç dönemlerinde SSRI kullanılmasının yeni doğanda inatçı pulmoner hipertansiyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Dar Açılı Glokom

Essitalopramın da dahil olduğu SSRI'lar göz bebeğinin boyutuna etki ederek midriyazise sebep olabilir. Bu midriyatik etki göz açısını daraltma potansiyeline sahip olup özellikle yatkınlığı olan hastalarda göz içi basıncının artmasına ve dar açılı glokoma sebep olur. Bu nedenle essitalopram dar açılı glokomu olan hastalarda ya da glokom geçmişi olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimleri

Kontrendike kombinasyonlar:

Irreversibl non-selektif MAOI'ler

Non-selektif irreversibl MAOI ile birlikte SSRI kullanan hastalarda ve SSRI tedavisine son verdikten hemen sonra MAOI tedavisine başlayan vakalarda ciddi reaksiyonlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3). Bazı hastalarda serotonin sendromu gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Essitalopramın non-selektif irreversibl MAOI'ler ile beraber kullanımı kontrendikedir. Essitalopram irreversibl MAOI tedavisi kesildikten 14 gün sonra kullanılmaya başlanabilir. Bir non-selektif irreversibl MAOI ile tedaviye başlanmadan en az 7 gün önce essitalopram tedavisine son verilmiş olmalıdır.

Reversibl, selektif MAO-A inhibitörü (moklobemid)

Serotonin sendromu riski nedeniyle, essitalopramın moklobemid gibi bir MAO-A inhibitörü ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Eğer bu kombinasyon gerekli ise, tedaviye önerilen en küçük dozla başlanması ve mutlaka klinik izlem yapılması önerilir.

Reversibl, non-selektif MAO inhibitörü (linezolid)

Bir antibiyotik olan linezolid reversibl bir non-selektif MAO-inhibitörüdür ve essitalopram ile tedavi edilen hastalara verilmemelidir. Eğer bu kombinasyon gerekli ise, yakın klinik takip ile minimum dozda verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Irrevesibl, selektif MAO-B inhibitörü (selejilin)

Serotonin sendromu gelişmesi riski nedeniyle, selejilin (irreversibl MAO-B inhibitörü) ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. 10 mg/gün'e kadar olan selejilin dozu ile birlikte rasemik sitalopram güvenle kullanılmıştır.

Essitalopramın pimozid ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

QT aralığı uzaması

Essitalopram ve QT aralığını uzatan diğer tıbbi ürünler arasında farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar yapılmamıştır. Essitalopram ve bu ilaçların ilave etkileri dışlanamamaktadır. Bu nedenle, essitalopramın Sınıf IA ve III antiaritmikler, antipsikotikler (ör: fentiyazin türevleri, pimozid, haloperidol), trisiklik antidepresanlar, bazı antimikrobiyal ajanlar (ör: sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin IV, pentamidin, anti-sıtma ilaçları

özellikle halofantrin), bazı antihistaminikler (astemizol, hidroksizin, mizolastin) gibi QT aralığını uzatan tıbbi ürünler ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.

Kullanımı önlem gerektiren kombinasyonlar:

Serotonerjik ilaçlar
Serotonerjik ilaçlarla örneğin opioidler (tramadol dahil) ve triptanlar (sumatriptan dahil) birlikte kullanımı serotonin sendromuna yol açabilir.

Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar
SSRI'lar nöbet eşiğini düşürebilir. Nöbet eşiğini düşürebilen diğer ilaçlarla [antidepresanlar (trisiklikler, SSRI'lar), nöroleptikler (fenotiyazinler, tiyoksantenler, butirofenonlar), meflokin, bupropiyon ve tramadol] birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Lityum, triptofan
SSRI'ların lityum veya triptofan ile birlikte kullanıldığında, etkilerinin arttığı yönünde raporlar mevcuttur. Bu nedenle, SSRI'ların bu ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

St.John's Wort
SSRI'ların St. John's Wort *(Hypericum perforatum)* içeren bitkisel ürünlerle birlikte kullanımı advers reaksiyonların oluşumunda artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kanama
Essitalopram ile oral antikoagülanlar birlikte verildiğinde antikoagülan etkide değişiklik görülebilir. Oral antikoagülan tedavisi alan hastalarda essitalopram tedavisi başlandığında veya kesildiğinde dikkatle koagülasyon izlemi yapılması gerekir (bkz. Bölüm 4.4). Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) birlikte kullanılması kanama eğilimini artırabilir (bkz. Bölüm4.4).

Alkol
Essitalopram ile alkol arasında farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşme beklenmemektedir. Ancak diğer psikotropik ilaçlarla olduğu gibi, alkol ile birlikte kullanımı önerilmez.

Hipokalemi/hipomagnezemiye sebep olan tıbbi ürünler
Malign aritmi riskini arttırdığından dolayı hipokalemi/hipomagnezemiye sebep olan tıbbi ürünlerle birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimleri

Diğer ilaçların essitalopram farmakokinetiği üzerindeki etkisi
Essitalopram metabolizması genellikle CYP2C19 aracılığı ile gerçekleşir. CYP3A4 ve CYP2D6 da bir dereceye kadar metabolizmaya katkıda bulunur. Esas metabolit olan demetillenmiş essitalopramın metabolize olmasının ise kısmen CYP2D6 tarafından katalize edildiği düşünülmektedir.

Essitalopramın 30 mg günde tek doz omeprazol ile (bir CYP2C19 inhibitörü) beraber kullanımı, essitalopramın plazma konsantrasyonlarında orta derecede (yaklaşık % 50) artışa neden olmuştur.

Essitalopramın 400 mg günde çift doz simetidin ile (orta derecede potent genel enzim inhibitörü) beraber kullanımı, essitalopramın plazma konsantrasyonlarında orta derecede (yaklaşık % 70) artışa neden olmuştur. Essitalopram, simetidin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmasıtavsiye edilir. Doz ayarlaması gerekebilir.

Bu sebeple, CYP2C19 inhibitörleriyle (omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) veya simetidin ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Beraber kullanım sırasında istenmeyen etkilerin izlenmesine bağlı olarak essitalopram dozunda azaltma yapmak gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Essitalopramın diğer ilaçların farmakokinetiği üzerine etkisi
Essitalopram CYP2D6 enziminin bir inhibitörüdür. Başlıca bu enzim tarafından metabolize edilen ve dar terapötik indekse sahip diğer ilaçlarla (flekainid, propafenon ve kardiyak yetmezlikte kullanıldığında metoprolol) veya başlıca CYP2D6 tarafından metabolize edilen merkezi sinir sistemine etkin ilaçlarla (desipramin, klomipramin ve nortriptilin gibi antidepresanlar veya risperidon, tiyoridazin ve haloperidol gibi antipsikotikler) birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Doz ayarlaması gerekebilir.

Desipramin veya metoprolol ile birlikte kullanımı, bu iki CYP2D6 sübstratının plazma düzeyini iki katına çıkarmıştır.

Yapılan *in vitro* çalışmalar, essitalopramın CYP2C19'un zayıf inhibisyonuna neden olduğunu da göstermiştir. CYP2C19 ile metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
ESMAX'ın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmaması gerektiğinden, herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyonGenel tavsiye
Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Essitalopramın gebelik dönemindeki kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri mevcuttur.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin olduğunu göstermiştir (bkz.

Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ESMAX kesinlikle gerekli değilse ve risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmeden gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ileri evrelerine kadar (özellikle son trimester içinde) ESMAX kullanımı devam ederse, yeni doğan gözlemlenmelidir. Gebelik süresince ilacın aniden kesilmesi önlenmelidir.

Gebeliğin ileri evrelerinde SSRI/SNRI kullanımı sonrası yeni doğanlarda şu belirtiler görülebilir: Solunum güçlüğü, siyanoz, apne, nöbet, vücut sıcaklığında dengesizlik, beslenme güçlüğü, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, istemsiz hareketler, irritabilite, letarji, sürekli ağlama, uyuklama hali ve uyuma zorluğu. Bu belirtiler, serotonerjik etkilerden veya kesilme durumlarından kaynaklanıyor olabilir. Örneklerin çoğunda komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya kısa bir süre içinde (<24 saat) başlamaktadır.

Epidemiyolojik veriler, hamilelikte, özellikle de hamileliğin geç dönemlerinde SSRI kullanılmasının yeni doğanda inatçı pulmoner hipertansiyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Gözlenen risk yaklaşık olarak 1000 hamilelikte 5 vaka şeklinde bulunmuştur. Genel popülasyonda bu değer, her 1000 hamilelik başına 1-2 vakadır.

Gözlemsel veriler, doğumdan önceki ay içinde SSRI / SNRI maruziyetini takiben doğum sonrası kanama riskinin (2 kattan az) arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8).

Laktasyon dönemi
Essitalopramın anne sütüne geçmesi beklenir.
Tedavi sırasında emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvan verileri sitalopramın sperm kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bazı SSRI'lar ile olan insan vaka raporları sperm kalitesi üzerindeki etkinin geri döndürülebilir olduğunu ortaya koymuştur. Şimdiye kadar insan doğurganlığı üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir.

4.7. Araba ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Essitalopram entelektüel işlev ve psikomotor performansı etkilemez. Ancak, psikoaktif ilaç kullanan hastaların muhakeme yeteneklerinde veya becerilerinde bozulma beklenebilir. Bu sebeple, hastalar bu ilacın araba ve makine kullanma yeteneklerine olası etkileri konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler en sık tedavinin ilk veya ikinci haftası süresince ortaya çıkar ve genellikle tedavinin devam eden dönemlerinde şiddet ve sıklık açısından azalma gösterir.

SSRI'ların bilinen istenmeyen yan etkileri ve ayrıca plasebo kontrollü klinik çalışmalarda essitalopram için bildirilen veya spontan olarak bildirilen pazarlama sonrası olaylar aşağıda sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir:

Sıklıklar klinik çalışmalardan alınmaktadır; plaseboya göre düzeltilmemiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000, < 1/1.000); çok seyrek (≥ 1/10.000) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor: Uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) salgısı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştah azalması, iştah artışı, kilo alma
Yaygın olmayan: Kilo azalması
Bilinmiyor: Hiponatremi, anoreksi[1]

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Anksiyete, huzursuzluk, anormal rüyalar; libidoda azalma; Kadınlarda: anorgazmi
Yaygın olmayan: Bruksizm, ajitasyon, sinirlilik, panik atak, konfüzyonel durum
Seyrek: Agresyon, depersonalizasyon, halüsinasyon Bilinmiyor: Mani, intihar düşüncesi, intihar davranışı[2]

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Uykusuzluk, uykululuk hali, sersemlik hali, parestezi, tremor
Yaygın olmayan: Tat alma bozuklukları, uyku bozukluğu, senkop
Seyrek: Serotonin sendromu
Bilinmiyor: Diskinezi, hareket bozuklukları, konvülsiyon, psikomotor huzursuzluk/akatizi[1]

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Midriyazis, görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Çınlama

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Bradikardi
Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT uzaması, Torsades de pointes dahil ventriküler aritmi

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Sinüzit, esneme
Yaygın olmayan: Burun kanaması

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Diyare, konstipasyon, kusma, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanamalar (rektal kanama dahil)

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor: Hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Terleme artışı
Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi, döküntü, kaşıntıBilinmiyor: Ekimoz, anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: İdrar retansiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Erkekte: ejakülasyon bozukluğu, impotans
Yaygın olmayan: Kadında: metroraji, menoraji
Bilinmiyor: Galaktore, Erkekte: priapizm, doğum sonrası kanama[3]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Halsizlik, ateş Yaygın olmayan: Ödem

[1] Bu istenmeyen etkiler SSRI'lar için bildirilmiştir.

[2] Essitalopram ile tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra, intihar düşüncesi ve intihar davranışı sergileyen vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

[3] Bu olay, SSRI/SNRI'ların terapötik sınıfı için bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

QT aralığı uzaması
Pazarlama sonrası dönemde, ağırlıklı olarak kadın hastalarda, hipokalemisi olanlarda ya da önceden QT uzaması veya başka kardiyak hastalıkları olanlarda, QT aralığı uzaması ve

Torsades de pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi bildirimleri olmuştur (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ve 5.1).

Sınıf etkileri
Daha çok 50 yaş ve üstü hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, SSRI ve TCA ilaçları kullanan hastalarda kemik kırıkları açısından artmış risk göstermektedir. Bu riske yol açan mekanizma bilinmemektedir.

Tedavi kesildiğinde görülen kesilme belirtileri
SSRI/SNRI'ların özellikle aniden kesilmesi genellikle kesilme belirtilerine neden olur. Sersemlik hali, duyusal bozukluklar (parestezi ve elektrik şok hissi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpitasyon, duygusal dengesizlik, irritabilite ve görme bozuklukları en yaygın bildirilen reaksiyonlardır. Bu olaylar genellikle hafif ve orta şiddette ve kendini kısıtlayıcı özelliktedir ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir ve/veya daha uzun sürebilirler. Bundan dolayı essitalopram tedavisi daha fazla gerekli görülmediğinde tedavinin kesilmesi doz azaltılarak yavaş yavaş yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Toksisite
Essitalopram doz aşımı konusunda klinik veri sınırlıdır ve birçok vaka birlikte kullanılan diğer ilaçların doz aşımlarını içermektedir. Vakaların çoğunluğunda hafif semptomlar bildirilmiştir veya hiç semptom bildirilmemiştir. Tek başına essitalopramla doz aşımında nadiren ölüm vakaları rapor edilmiştir. Ölüm vakalarının çoğunluğu beraber kullanıldığı ilaçlar ile doz aşımını içermektedir. Tek başına 400 ve 800 mg arasındaki essitalopram dozları şiddetli herhangi bir semptom olmadan alınmıştır.

Semptomlar
Bildirilen essitalopram doz aşımında görülen semptomlar çoğunlukla merkezi sinir sistemi (sersemlik hali, tremor ve ajitasyondan nadiren görülen serotonin sendromu vakaları, konvülsiyon ve komaya kadar gidebilen), gastrointestinal sistem (bulantı/kusma), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, taşikardi, QT aralığı uzaması ve aritmi) ve elektrolit/sıvı dengesi (hipokalemi, hiponatremi) ile ilişkilidir.

Tedavi
Spesifik bir antidotu mevcut değildir. Havayolu açık tutulmalı ve hastanın uygun düzeyde

oksijen alarak solunum işlevlerini yerine getirmesi sağlanmalıdır. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması düşünülmelidir. Oral alımından sonra olası en kısa zaman içerisinde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Genel semptomatik destek tedavisinin uygulandığı süre boyunca kardiyak ve yaşamsal belirtiler izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği/bradiaritmileri olan hastalarda, QT aralığını uzatan ilaçları eş zamanlı kullanan veya metabolizması etkilenmiş (ör: karaciğer bozukluğu olan) hastalarda aşırı doz durumunda EKG izlenmesi tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri.
ATC kodu: N06AB10

Etki mekanizması
Essitalopram, primer bağlanma yerine yüksek afinitesi olan, serotonin (5-HT) geri alımının selektif bir inhibitörüdür. Ayrıca, 1000 kat daha az afinite ile serotonin taşıyıcısı üzerindeki allosterik bölgeye de bağlanır.

Essitalopramın; aralarında 5-HT_{1A}, 5-HT_2, dopamin (DA) D_1 ve D_2 reseptörleri ile α_1, α_2-, β-adrenoseptörlerin, histamin H_1, muskarinik (kolinerjik), benzodiazepin ve opioid reseptörlerin debulunduğu bir grup reseptöre afinitesi azdır veya hiç yoktur.

5-HT geri alım inhibisyonu, essitalopramın farmakolojik ve klinik etkilerini açıklayan tek olası etki mekanizmasıdır.

Farmakodinamik etkiler
Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir çift-kör, plasebo kontrollü EKG çalışmasında QTc'de (Fridericia-correction)'de başlangıç değerine göre oluşan değişiklik, 10 mg/gün dozda 4,3 ms (% 90 CI: 2,2, 6,4) ve 30 mg/gün supraterapötik dozda 10,7 ms (% 90 CI: 8,6, 12,8) şeklindedir
(bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ve 4.9).

Klinik etkililik

Majör Depresif Epizod
Essitalopram, dört çift kör plasebo kontrollü kısa dönem (8 hafta) çalışmanın üçünde majör depresif durumların akut tedavisinde etkili bulunmuştur.

Uzun dönem relaps önleme çalışmasında günde 10 mg veya 20 mg essitalopram ile başlangıç 8 haftalık açık etiketli tedavi fazında olan 274 hasta, 36 haftaya kadar aynı dozda essitalopram veya plasebo ile devam etmek üzere randomize edilmiştir. Bu çalışmada essitalopram alan

hastalar sonraki 36 haftada plasebo alanlarla karşılaştırıldığında relapsa kadar belirgin olarak daha uzun zaman geçirdikleri görülmüştür.

Sosyal Anksiyete Bozukluğu
Essitalopram, sosyal anksiyete bozukluğunda hem üç kısa dönemli (12 hafta) çalışmada, hem de tedaviye cevap verenlerde yapılan 6 aylık relaps önleme çalışmasında etkili bulunmuştur.
24 haftalık doz ayarlama çalışmasında, 5, 10 ve 20 mg essitalopramın etkililiği gösterilmiştir.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu
Günde 10 mg ve 20 mg essitalopram dozları dört plasebo kontrollü çalışmanın dördünde de etkili bulunmuştur.

Benzer dizaynda yapılmış üç çalışmadan elde edilen veri havuzunda; essitalopram verilen 421 hasta ve plasebo verilen 419 hastada tedaviye cevap verenlerin oranı sırasıyla, % 47,5 ve % 28,9 ve remisyona girenlerin oranı % 37,1 ve % 20,8'dir. Essitalopramla sürekli etki 1. haftadan itibaren görülmüştür.
Günde 20 mg essitalopramın etkililiğinin devamı, 24-76 haftalık, randomize, idame-etkililik çalışmasında, ilk 12 haftalık açık etiket tedaviye cevap veren 373 hastada gösterilmiştir.

Obsesif-Kompülsif Bozukluk
Randomize, çift kör bir klinik çalışmada 20 mg/gün essitalopram 12 hafta sonunda Yale Brown Obsesif-Kompülsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOCS) toplam skoru ile plasebodan ayrılmıştır. 24 haftasonunda, 10 ve 20mg/gün essitalopram plasebo ile karşılaştırıldığında daha üstündür.

16 haftalık açık-etiketli bir çalışmada essitaloprama yanıt veren ve 24 haftalık randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya dahil edilen hastalarda, 10 ve 20 mg/gün essitalopramla relapsın önlendiği gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Emilim tama yakın olup, besin alımından bağımsızdır. Çoklu doz sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ortalama (ortalama T_{maks}) 4 saattir.
Rasemik sitalopramda olduğu gibi essitalopramın da mutlak biyoyararlanımının yaklaşık % 80 olması beklenmektedir.

Dağılım:
Oral alım sonrası sanal dağılım hacmi ($V_{d,\beta}/F$) yaklaşık 12-26 L/kg'dir. Essitalopramın ve anametabolitlerinin proteine bağlanma oranı % 80'in altındadır.

Biyotransformasyon:
Essitalopram karaciğerde, demetillenmiş ve didemetillenmiş metabolitlerine metabolize olur. Her iki metabolit de farmakolojik olarak aktiftir. Alternatif olarak, azot oksitlenerek N-oksit

metaboliti oluşabilir. Ana ilaç ve metabolitleri kısmen glukuronatlar olarak atılır. Çoklu doz sonrası, demetil ve didemetil metabolitlerin ortalama konsantrasyonları essitalopram konsantrasyonunun sırasıyla % 28-31 ve < % 5'idir. Essitalopramın demetillenmiş metabolite biyotransformasyonu öncelikle CYP2C19 tarafından yapılır. CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinin de bir miktar katkısı mümkündür.

Eliminasyon:
Çoklu doz sonrası eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) yaklaşık 30 saattir ve oral plazma klerensi (Cl_{oral}) yaklaşık 0.6 L/dakikadır. Majör metabolitler belirgin olarak daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Essitalopram ve majör metabolitlerin karaciğer (metabolik) ve böbrek yollarıyla elimineedildiği düşünülür, dozun büyük kısmı idrarda metabolitler şeklinde atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Doğrusal farmakokinetik gösterir. Kararlı durum plazma seviyelerine yaklaşık 1 haftada erişilir. 50 nmol/litrelik ortalama kararlı durum konsantrasyonlarına (20-125 nmol/L) 10 mg'lik günlük dozla ulaşılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar (65 yaş üstü):
Essitalopram yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha yavaş elimine edilir. Sistemik maruz kalma oranı (EAA), genç sağlıklı gönüllülere göre yaşlılarda yaklaşık % 50 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış karaciğer işlevi:
Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh kriterleri A ve B), essitalopram yarılanma ömrü yaklaşık iki kat daha uzundur ve normal karaciğer işlevi olan hastalara göre maruz kalma oranı yaklaşık % 60 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış böbrek işlevi:
Rasemik sitalopramla, böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda (CL_{cr} 10-53 mL/dakika) daha uzun yarılanma ömrü ve maruz kalma oranında hafif artış gözlenmiştir. Metabolitlerin plazma konsantrasyonları incelenmemiştir ancak artış gösterebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Polimorfizm:
CYP2C19 yönünden zayıf metabolize edici kişilerin, hızlı metabolize edicileriyle karşılaştırıldığında, iki kat daha yüksek essitalopram plazma konsantrasyonuna sahip olduğu gözlenmiştir. CYP2D6'nın zayıf metabolize edicilerinin, essitalopram maruziyetinde belirgin bir değişikliğe neden olduğu görülmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Essitalopram ve sitalopram ile sıçanlarda yürütülen birbirine bağlı toksikokinetik ve toksikolojik çalışmalar benzer bir profil gösterdiğinden, essitalopram ile konvansiyonel tam bir

dizi preklinik çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, tüm sitalopram bilgileri essitaloprama yansıtılabilir.

Sıçanlardaki karşılaştırmalı toksikolojik çalışmalarda, genel toksisiteye yol açan dozlar kullanılırken, tedaviden birkaç hafta sonra, essitalopram ve sitalopram konjestif kalp yetmezliğinin de dahil olduğu kardiyak toksisiteye neden olmuştur. Kardiyotoksisitenin sistemik maruziyetten (EAA) çok, plazma doruk konsantrasyonları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Essitalopram için EAA değeri terapötik dozlarından sadece 3-4 kat fazla iken, etkinin gözlenmediği seviyedeki pik plazma konsantrasyonları, terapötik dozlarından (8 kat) daha fazladır. S-enantiyomeri için sitalopram EAA değerleri, terapötik dozlarından 6-7 kat daha fazladır. Bu bulgular muhtemelen biyolojik aminler üzerindeki arttırılmış etki ile ilişkilidir. Yani birincil farmakolojik etkilere ikincil olarak, hemodinamik etkiler (koroner akımında azalma) ve iskemiye sebep olmaktadır. Ancak, sıçanlardaki kardiyotoksik mekanizma iyi bilinmemektedir. Sitalopramdan elde edilen klinik deneyim ve essitalopram ile ilgili klinik araştırma deneyimi ile bu bulguların klinik karşılığı bulunmamaktadır.

Essitalopram ve sitalopram ile sıçanlarda uzun dönem tedaviden sonra artan fosfolipit içeriği akciğer, epididimis ve karaciğer gibi bazı dokularda gözlenmiştir. Epididimis ve karaciğerde bulunanlar insandakine benzer görülmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra etki geri dönüşlüdür. Hayvanlarda fosfolipit birikmesinin (fosfolipidozis), birçok katyonik amfifilik ilaç ile ilgili olduğu gözlenmiştir. Bu olayın insanlar açısından taşıdığı önem bilinmemektedir.
Sıçanlar üzerinde yapılan gelişimsel toksisite çalışmaları sırasında terapötik dozların üzerine çıkıldığında (EAA dikkate alındığında) embriyotoksik etkiler (düşük fetüs ağırlığı ve geriye dönüşebilir ossifikasyon gecikmesi) gözlenmiştir. Malformasyon sıklığında artış kaydedilmemiştir. Bir pre- ve postnatal çalışma, laktasyon döneminde klinik kullanıma mahsus dozların üzerine çıkıldığında (EAA dikkate alındığında) yaşam süresinde azalma göstermiştir.

Hayvan verileri sitalopramın fertilite indeksinde ve gebelik indeksinde düşüşe, insanın maruz kaldığı dozların üzerindeki dozlarda anormal sperm ve implantasyon sayısında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Essitalopram için bu durumla ilgili hayvan verisi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Talk
Kolloidal silikon dioksit
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Film kaplama içeriği olarak;
Hipromelloz
Titanyum dioksit

Makrogol / PEG 400

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/PE/PVDC Şeffaf/ Alüminyum Folyo blister ambalajda 28 ve 56 film tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve"Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2024/235

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.08.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ