

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOPRAM® 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 10 mg essitaloprama eşdeğer 12,78 mg essitalopram oksalat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin listesi için Bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oval, bikonveks, bir yüzü çentikli film kaplı tablet.

Film kaplı 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-Kompulsif 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.

Majör depresif durumlar

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 20 mg'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 Kompulsif Bozukluk (OKB)

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

TİOPRAM® 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)

TİOPRAM® çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adölesanların tedavisinde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon (65 yaş üstü)

Başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Bireysel hasta cevabına göre doz günde maksimum 10 mg'a yükseltilebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Essitalopramın yaşlı hastalarda sosyal anksiyete bozukluğundaki etkililiği araştırılmamıştır.

65 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda essitalopram maksimum dozu 10 mg/gün'dür.

CYP2C19 yönünden zayıf metabolize edici olan hastalar:

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).

Tedavi sonlandırıldığında görülen kesilme belirtileri

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 (MAO) inhibitörleri ile 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 uzaması olduğu bilinen hastalarda ya da konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda kontrendikedir.

Essitalopramın QT aralığını uzattığı bilinen diğeri 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) terapötik sınıfındaki tüm ilaçları kapsar.

Pediyatrik popülasyon

TİOPRAM®, 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, zıtlasma 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 güvenlik 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 faza girerse SSRI tedavisi sonlandırılmalıdır.

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 özellikle çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını arttırma 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. TİOPRAM®, 18 yaş ve üzeri hastalarda majör depresif durumlar, agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi), yaygın anksiyete bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavilerinde endikedir. TİOPRAM® çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. TİOPRAM®'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 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 psikiyatrik 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 antidepresanlarla 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 yada 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 artırılması 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 yada SNRI kullanımı 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 antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ), tiklopidin ve dipiridamol) birlikte SSRI kullananlarda ve kanama eğilimi olduğu bilinen hastalarda SSRI kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Elektrokonvülsif 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, duyuusal 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 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) yada serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). SSRI yada SNRI tedavisinin 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

Essitalopramın doza bağımlı QT intervali uzamasıyla ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde ağırlıklı olarak kadın hastalarda, hipokalemi 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 (örn. konjestif kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü, bradiaritmi ya da eş zamanlı hastalık veya ilaç kullanımı nedeniyle hipokalemi ya da hipomagnezemiye yatkınlığı olanlarda) kişilerde 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 değerlendirmesi düşünülmelidir.

Eğer essitalopram ile tedavi sırasında kardiyak aritmi olursa, 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:

İrreversibl 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).

Irreversibl, 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: fenotiyazin 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) ile birlikte kullanımı serotonin sendromuna yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar

SSRI'lar nöbet eşiğini düşürebilir. Nöbet eşiğini düşürebilen diğer ilaçlarla (trisiklik, SSRI antidepresanlar), 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 antiinflatamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) birlikte kullanılması kanama eğilimini artırabilir

(Bkz. Bölüm 4.4).

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 artırdığından 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 olunması tavsiye 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 substratının 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:

TİOPRAM®'ın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmadığından, tedavide kullanılması önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel 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 bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Sıçanlarda yapılan çalışmalar, embriyo-fötotoksik etkiler açısından üreme toksisitesi göstermiştir, ancak malformasyonlarda artış yoktur ve emzirme döneminde yavruların hayatta kalma oranları azalmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ileri evrelerine kadar (özellikle son trimester içinde) TİOPRAM® 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 entellektüel 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$) 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, anoreksi¹

Psikiyatrik hastalıkları

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 davranışı²

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/akatizi¹

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, kaşıntı

Bilinmiyor: 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: Erkeklerde: ejakülasyon bozukluğu, impotans

Yaygın olmayan: Kadında: metroraji, menoraji

Bilinmiyor: Galaktore, Erkeklerde: priapizm, doğum sonrası kanama³

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, ateş

Yaygın olmayan: Ödem

¹Bu istenmeyen etkiler SSRI'lar için bildirilmiştir.

²Essitalopram 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 trisiklik antidepresan ilaç 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, duyuşal 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, palpasyon, duyuşal 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: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Toksiste

Essitalopram doz aşımı konusunda klinik veri sınırlıdır ve birçok vaka birlikte kullanılan diğer ilaçların doz aşımalarını 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 (örn: 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-HT₂, dopamin (DA) D₁ ve D₂ reseptörleri ile α_1 -, α_2 -, β -adrenoseptörlerin, histamin H₁, muskarinik (kolinerjik), benzodiazepin ve opioid reseptörlerin de bulunduğu 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 GA: 2,2, 6,4) ve 30 mg/gün supratherapötik dozda 10,7 ms (%90 GA: 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 Kompulsif Bozukluk

Randomize, çift kör bir klinik çalışmada 20 mg/gün essitalopram 12 hafta sonunda Yale Brown Obsesif-Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOCS) toplam skoru ile plasebodan ayrılmıştır. 24 hafta sonunda, 10 ve 20 mg/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 konsantrasyona 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 ana metabolitlerinin 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 elimine edildiği düşünülür, dozun büyük kısmı idrarda metabolitler şeklinde atılır.

Doğrusallık:

Doğrusal farmakokinetik gösterir. Kararlı durum plazma seviyelerine yaklaşık 1 haftada erişilir. 50 nmol/litrelik ortalama kararlı durum konsantrasyonlarına (20-125 nmol/L) 10 mg'lık 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 güvenlik verileri

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

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

Sıçanlardaki karşılaştırılmalı 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. Kardiyotoksitenin sistemik maruziyetten (EAA) ok, 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 sresinde azalma göstermiştir.

Hayvan verileri sitalopramın fertilitate 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 (E460)

Krospovidon

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum lauril sülfat

Povidon

Magnezyum stearat (E572)

Film kaplama (opadry II beyaz):

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol (E1521)

Talk (E553b)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, Alüminyum folyo - PVC/PE/PVDC blister ambalajda 28 film kaplı tablet.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden 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

Ad :Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Adres :Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe/İstanbul

Telefon :(0216) 398 10 63

Faks :(0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

213/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ