

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escitalopram Sandoz 5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Escitalopram Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti
Escitalopram Sandoz 15 mg kalvopäällysteinen tabletti
Escitalopram Sandoz 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 5 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 65,07 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 10 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 86,67 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 15 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 130,01 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää essitalopraamioksalaattia vastaten 20 mg essitalopraamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 173,34 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Escitalopram Sandoz 5 mg: Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 5,7–6,3 mm.

Escitalopram Sandoz 10 mg: Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella jakouurre ja jonka pituus on 7,7–8,3 mm ja leveys 5,2–5,8 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Escitalopram Sandoz 15 mg: Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa molemmilla puolilla kaksi jakouurretta ja jonka pituus on 12,7–13,3 mm ja leveys 4,7–5,3 mm. Tabletti voidaan jakaa kolmeen yhtä suureen annokseen.

Escitalopram Sandoz 20 mg: Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jossa molemmilla puolilla ristinmuotoinen jakouurre ja jonka halkaisija on 9,2–9,8 mm. Tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

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 vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

Vakavat masennustilat

Tavallinen 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.

Paniikkihäiriön hoito saavuttaa täyden tehonsa noin kolmen kuukauden kuluttua. Hoito kestää useita kuukausia.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Tavallinen annostus on 10 mg kerran päivässä. Tavallisesti 2-4 viikon hoito on tarpeen oireiden lievittämiseksi. Annosta voidaan myöhemmin potilaan yksilöllisen vasteen mukaan joko laskea 5 mg:aan tai nostaa aina 20 mg:aan vuorokaudessa.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on krooninen sairaus, siksi 12 viikon hoitoa suositellaan hoitotuloksen varmistamiseksi. Vasteen saaneiden potilaiden pitkäaikaishoitoa on tutkittu 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ja sitä voidaan harkita yksilöllisesti uudelleen sairastumisen estämiseksi. Potilaan hoitovaste tulee arvioida 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 voidaan nostaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan enintään 20 mg:aan vuorokaudessa.

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

Pakko-oireinen häiriö

Aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan nostaa korkeintaan 20 mg:aan vuorokaudessa.

Koska pakko-oireinen häiriö on krooninen sairaus, potilaita tulisi hoitaa riittävän kauan oireettomuuden varmistamiseksi.

Hoidon hyödyt ja annostelu tulee arvioida uudelleen säännöllisin välein (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät (> 65 v)

Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa 10 mg:aan vuorokaudessa (katso kohta 5.2).

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

Pediatriset potilaat (< 18 v)

Escitalopram Sandozia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on aiheellista noudattaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa käyttää 5 mg/vrk aloitusannoksia ensimmäisten kahden hoitoviikon ajan. Annosta voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Varovaisuutta on noudatettava ja annos titrattava erityisen varovasti, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Hidas CYP2C19-metabolia

Jos potilaan tiedetään olevan hidas CYP2C19-metaboloija, on suositeltavaa käyttää 5 mg/vrk aloitusannoksia ensimmäisten kahden hoitoviikon ajan. Annosta voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.2).

Hoidon lopetusoireet

Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää. Essitalopraamihoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä vähitellen vähintään 1–2 viikon kuluessa lopetusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilaalle kehittyy sietämättömiä oireita annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen yhteydessä, voidaan harkita siirtymistä takaisin aiempaan annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta aiempaa hitaammin.

Escitalopram Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Jaettava tabletti mahdollistaa joustavan annostelun. Jos potilas ei kuitenkaan saa jaettua tablettia asianmukaisesti, suositellaan käytettäväksi matalampaa annosvahvuutta.

Antotapa

Escitalopram Sandoz annostellaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito epäselektiivisillä, irreversiibeillä monoamiinioksidaasin estäjillä eli MAO:n estäjillä on vasta-aiheista serotoniinireyhtymän riskin vuoksi. Oireyhtymän piirteitä ovat mm. agitaatio, vapina ja ruumiinlämmön kohoaminen (ks. kohta 4.5).

Essitalopraamin käyttö yhdessä reversiibelien MAO-A:n estäjien (esim. moklobemidin) tai epäselektiivisen reversiibelin MAO:n estäjä linetsolidin kanssa on vasta-aiheista serotoniinireyhtymän riskin 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 (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat varoitukset ja varotoimet koskevat selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien eli SSRI-lääkkeiden lääkeryhmää.

Pediatriset potilaat

Essitalopraamia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Kliinissä tutkimuksissa masennuslääkkeitä saaneilla pediatriisilla potilailla todettiin itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (lähinnä aggressiivisuutta, vastustamiskäytöstä ja vihaa) useammin kuin lumelääkettä saaneilla. Jos kliinisen tarpeen perusteella hoitopäätös kuitenkin tehdään, potilasta pitää seurata huolellisesti itsemurhaoireiden ilmenemisen varalta. Pitkän aikavälin turvallisuustietoja valmisteen vaikutuksesta pediatristen potilaiden kasvuun, kypsyymiseen, kognitiiviseen kehitykseen ja käytöksen kehitykseen ei myöskään ole saatavilla.

Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Paniikkihäiriöpotilaiden ahdistuneisuus saattaa lisääntyä masennuslääkehoidon alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio lievittyy yleensä kahden viikon sisällä hoitoa jatkettaessa. Paradoksaalisen ahdistuneisuuden välttämiseksi kannattaa käyttää alkuun pieniä annoksia (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.

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 pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Mania

SSRI-lääkkeiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin ollut maniaa/hypomaniaa. SSRI-lääkitys on lopetettava, jos potilaalla alkaa maaninen vaihe.

Diabetes

Diabeetikoilla SSRI-lääkitys saattaa aiheuttaa hoitotasapainon muutoksia (hypoglykemiaa tai hyperglykemiaa). Insuliinin ja/tai oraalisen diabeteslääkkeen annosta voidaan joutua muuttamaan.

Itsemurha/itsemurha-ajatuksiset 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 Escitalopram Sandozia 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 / psykomotorinen levottomuus

SSRI-/SNRI-lääkkeiden käyttöön on liittynyt akatisia, jonka tyypillisenä oireena on subjektiivisesti epämiellyttävä tai häiritsevä levottomuus ja liikkumisen tarve sekä usein myös kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan. Näitä oireita esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Annoksen suurentaminen voi olla haitallista, jos potilaalle kehittyvät näitä oireita.

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-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu poikkeavaa ihoverenvuotoa kuten mustelmia ja purppuraa. Varovaisuutta on syytä noudattaa SSRI-lääkkeitä saavien potilaiden kohdalla, etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja tai tunnetusti verihutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. epätyypilliset psykoosilääkkeet ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyyylisalisyylihappo, NSAID-tulehduskipulääkkeet, tiklopidiini ja dipyridamoli) tai jos potilaalla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

Sähköhoito (ECT)

SSRI-lääkkeiden ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä on vain vähän kliinistä kokemusta, joten varovaisuutta on syytä noudattaa.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos essitalopraamia käytetään samanaikaisesti serotonergisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin tai tryptofaanin kanssa.

SSRI-lääkkeitä ja serotonergisia lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu serotoniinioireyhtymää. Sen yhteydessä voi esiintyä samanaikaisesti useita eri oireita, esim. agitaatiota, vapinaa, myoklonusta ja hypertermiaa. Jos näitä oireita esiintyy, SSRI-lääkkeen ja serotonergisen lääkevalmisteiden käyttö tulee lopettaa välittömästi, ja oireenmukainen hoito tulee aloittaa.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö voi johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen (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 noin 25 %:lla essitalopraamihoitoa

saaneista potilaista esiintyi haittatapahtumia hoidon lopettamisen yhteydessä. Lumeryhmässä vastaava osuus oli 15 %.

Lopettamiseen liittyvien 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), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmin raportoituja vaikutuksia.

Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia mutta saattavat joillakin potilailla olla vaikeita. Niitä esiintyy yleensä ensimmäisinä päivinä hoidon lopettamisen jälkeen, mutta erittäin harvinaisissa tapauksissa tällaisia oireita on ilmoitettu myös potilailla, jotka olivat vahingossa jättäneet annoksen väliin.

Nämä oireet menevät yleensä ohi itsestään ja häviävät useimmiten 2 viikon kuluessa, mutta joillakin potilailla ne voivat kestää pitkäänkin (2–3 kk tai kauemmin). Tästä syystä essitalopraamihoito tulisi lopettaa pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana potilaan tarpeiden mukaan (ks. ”Hoidon lopetusoireet”, kohta 4.2).

Sepelvaltimotauti

Kliinistä kokemusta on rajallisesti, joten sepelvaltimotautia sairastavilla on hyvä noudattaa varovaisuutta (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 kääntyvien kärkien takykardia) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia, aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (katso 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, pitää 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 mustuaisen kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä mustuaisia laajentava vaikutus saattaa lisätä kammiokulmanahautumista, joka voi aiheuttaa silmänpaineen nousua ja ahdaskulmaglaukoomaa, erityisesti riskipotilla. Sen vuoksi essitalopraamia on käytettävä varoen potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

Escitalopram Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät:

Irreversiibelit epäselektiiviset MAO:n estäjät

Vakavia reaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin monoamiinioksidaasin estäjän eli MAO:n estäjän kanssa, sekä potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-hoidon ja siirtyneet hoitoon tällaisella MAO:n estäjällä (ks. kohta 4.3). Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Essitalopraamin käyttö yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin MAO:n estäjän kanssa on vasta-aiheista. Essitalopraamin käyttö voidaan aloittaa 14 päivää irreversiibelin MAO:n estäjähoidon päättymisen jälkeen. Essitalopraamihoidon päättymisen jälkeen tulee kulua vähintään 7 päivää ennen hoidon aloittamista epäselektiivisellä, irreversiibelillä MAO:n estäjällä.

Reversiibelit, selektiiviset MAO-A:n estäjät (moklobemidi)

Serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi essitalopraamin käyttö yhdessä MAO-A:n estäjän (kuten moklobemidin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, se tulee aloittaa pienimmällä suositeltavalla annostuksella, ja kliinisen seurannan tulee olla tavanomaista tiiviimpää.

Reversiibelit, epäselektiiviset MAO:n estäjät (linetsolidi)

Linetsolidi (antibiootti) on reversiibeli, epäselektiivinen MAO-estäjä, eikä sitä saa antaa essitalopraamihoidon käyttäville potilaille. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, se tulee aloittaa pienimmällä suositeltavalla annostuksella, ja kliinisen seurannan tulee olla tiivistä (ks. kohta 4.3).

Irreversiibelit, selektiiviset MAO-B:n estäjät (selegiliini)

Selegiliinin (irreversiibeli MAO-B:n estäjä) samanaikaisen käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi. Enintään 10 mg/vrk selegiliiniannoksia on käytetty turvallisesti yhdessä 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, malaria-lääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini), jne., on vasta-aiheista.

Varotoimia vaativat yhdistelmät:

Serotonergiset lääkevalmisteet

Muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (esim. tramadolin, sumatriptaanin tai muiden triptaanien) samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään.

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos samanaikaisesti käytetään jotakin muuta lääkevalmistetta, joka saattaa alentaa kouristuskynnystä (esim. masennuslääkkeet [trisykliset masennuslääkkeet, SSRI-lääkkeet], psykoosilääkkeet [fentiatsiinit, tioksanteenit ja butyrofenonit], meflokiini, bupropioni ja tramadoli).

Litium, tryptofaani

SSRI-lääkkeiden ja litiumin tai tryptofaanin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikutusten tehostumista, joten SSRI-lääkkeiden ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Mäkikuisma

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

Verenvuoto

Essitalopraamin ja oraalisten antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi johtaa antikoagulantin vaikutusten muuttumiseen. Oraalista antikoagulanttihoitoa käyttävien potilaiden hyytymisarvoja tulee seurata huolellisesti essitalopraamihoitoon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Essitalopraamilla ja alkoholilla ei todennäköisesti ole farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Hoidon aikana on kuitenkin hyvä välttää alkoholin käyttöä, kuten muitakin psyykenlääkkeitä käytettäessä.

Hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkkeet

Varovaisuutta tulee noudattaa hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavien lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä, koska hypokalemia/hypomagnesemia lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus essitalopraamin farmakokinetiikkaan

Essitalopraamin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP2C19-välitteisesti. Myös CYP3A4 ja CYP2D6 voivat vähäisessä määrin osallistua essitalopraamin metaboliaan. Päämetaboliitin, S-DCT:n (demetyloitunut essitalopraami), metabolia vaikuttaa olevan osittain CYP2D6-välitteistä.

Essitalopraamin ja omepratsolin (CYP2C19:n estäjä; 30 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi plasman essitalopraamipitoisuuksia kohtalaisesti (noin 50 %).

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

Varovaisuutta on siis noudatettava, jos valmistetta käytetään yhdessä CYP2C19:n estäjien (esim. omepratsoli, esomepratsoli, flukonatsoli, fluvoksamiini, lansopratsoli, tiklopidiini) tai simetidiinin kanssa. Essitalopraamiannosta voidaan joutua pienentämään samanaikaisen käytön aikana esiintyvien haittavaikutusten perusteella (ks. kohta 4.4).

Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Essitalopraami estää CYP2D6-entsyymin toimintaa. Varovaisuutta on noudatettava, jos essitalopraamia käytetään yhdessä jonkin sellaisen lääkevalmisteen kanssa, joka metaboloituu pääasiassa tämän entsyymin välityksellä ja jonka terapeuttinen leveys on pieni (esim. flekainidi, propafenoni ja metoprololi [sydämen vajaatoimintaa hoidettaessa]), tai tiettyjen keskushermostoon vaikuttavien, lähinnä CYP2D6-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (esim. masennuslääkkeet kuten desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini tai psykoosilääkkeet kuten risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli). Annostusmuutokset voivat olla tarpeen.

Essitalopraamin samanaikainen käyttö desipramiinin tai metoprololin (CYP2D6-substraatteja) kanssa johti molemmissa tapauksissa näiden lääkkeiden pitoisuuksien kaksinkertaistumiseen plasmassa. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että essitalopraami saattaa myös olla heikko CYP2C19:n estäjä. Varovaisuutta on hyvä noudattaa, jos samanaikaisesti käytetään CYP2C19-välitteisesti metaboloituvia lääkevalmisteita.

4.6 Helelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Essitalopraamin käytöstä raskauden aikana on vain rajallisesti kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Escitalopram Sandozia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja silloinkin vain huolellisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

Jos äiti jatkaa Escitalopram Sandozin käyttöä vielä raskauden loppuvaiheessa (etenkin viimeisen raskauskolmanneksen aikana), vastasyntyneen vointia tulee seurata. Hoidon äkillistä lopettamista raskauden aikana tulee välttää.

Vastasyntyneillä, joiden äiti on käyttänyt SSRI-/SNRI-läkettä loppuraskauden aikana, voi esiintyä seuraavia oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, hengityskatkokset, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön epävakaus, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, heijasteiden vilkastuminen, vapina, hermostuneisuus, ärtyisyys, letargia, jatkuva itku, uneliaisuus ja univaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai lääkkeen lopetusoireista. Valtaosassa tapauksista komplikaatiot alkavat heti tai pian (alle 24 h) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuvaiheessa, 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

Essitalopraami erittyy todennäköisesti ihmisen maitoon. Näin ollen imetys ei ole suositeltavaa hoidon aikana.

Fertiliteetti

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (katso kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiliteettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy useimmin ensimmäisen tai toisen hoitoviikon aikana. Yleensä niiden voimakkuus ja esiintymistiheys pienenevät, kun hoitoa jatketaan.

Taulukko haittavaikutuksista

SSRI-lääkkeitä käytettäessä tunnetusti esiintyvät ja myös essitalopraamin yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu joko lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tai spontaanisti valmisteen markkinoille tulon jälkeen, luetellaan alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina.

Esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, eikä niitä ole korjattu lumeryhmän tietojen mukaan.

Esiintymistiheyden määritelmät ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Trombosytopenia

Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun voimistuminen, painon nousu
	Melko harvinaiset	Painon lasku
	Tuntematon	Hyponatremia, anoreksia ¹
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Ahdistuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet, libidon heikkeneminen Naisilla: anorgasmia
	Melko harvinaiset	Bruksismi, agitaatio, hermostuneisuus, paniikkikohtaus, sekavuustila
	Harvinaiset	Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat
	Tuntematon	Mania, itsemurha-ajatukset, itsemurhakäyttäytyminen ²
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina
	Melko harvinaiset	Makuaistin häiriö, unihäiriö, pyörtyminen
	Harvinaiset	Serotoniinireyhtymä
	Tuntematon	Dyskinesia, liikehäiriö, kouristus, psykomotorinen levottomuus / akatisia ¹
Silmät	Melko harvinaiset	Mydriaasi, näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Tinnitus
Sydän	Melko harvinaiset	Takykardia
	Harvinaiset	Bradykardia
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen EKG:ssä, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Sinuiitti, haukottelu
	Melko harvinaiset	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Pahoinvointi
	Yleiset	Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen
	Melko harvinaiset	Maha- tai suolistoverenvuodot (myös peräsuolella)
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksatulehdus, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet
Iho ja ihonalainen kudus	Yleiset	Lisääntynyt hikoilu
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, hiustenlähtö, ihottuma, kutina
	Tuntematon	Ekkymoosi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Miehillä: ejakulaatiohäiriö, impotenssi
	Melko harvinaiset	Naisilla: metrorragia, menorragia
	Tuntematon	Galaktorrea Miehillä: priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Uupumus, kuume
	Melko harvinaiset	Turvotus

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

² Itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä on ilmoitettu essitalopraamihoidon aikana ja pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

QT-ajan pidentyminen

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 (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Luokkakohtaiset vaikutukset

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.

Oireet lääkitystä lopetettaessa

SSRI- ja SNRI-lääkehoidon lopettaminen (etenkin äkillinen lopettaminen) aiheuttaa usein lopetusoireita. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, tuntohäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskutunteukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, tunteiden ailahtelevuus, ärtyisyys ja näköhäiriöt. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja menevät itsestään ohi, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Tästä syystä on suositeltavaa lopettaa essitalopraamihoito pienentämällä annosta vähitellen, kun hoito ei enää ole tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Essitalopraamin yliannostuksesta on vain rajallisesti kliinistä tietoa, ja monissa tapauksissa henkilö otti samanaikaisesti yliannoksen myös muita lääkkeitä. Valtaosassa tapauksista ilmoitettiin vain lieviä oireita tai ei lainkaan oireita. Kuolemaan johtaneissa essitalopraamin yliannostustapauksissa oli harvoin kyse pelkän essitalopraamin yliannostuksesta; valtaosassa tapauksista henkilö oli ottanut samanaikaisesti yliannoksen myös muita lääkkeitä. Pelkkä essitalopraami 400–800 mg annoksina ei ole aiheuttanut vaikeita oireita.

Oireet

Essitalopraamin yliannostuksen yhteydessä ilmoitetut oireet ovat olleet lähinnä keskushermosto-oireita (jotka vaihtelivat huimauksesta, vapisesta ja agitaatiosta harvinaisiin serotoninioreyhtymätapauksiin, kouristuksiin ja koomaan), ruoansulatuselimistön oireita (pahoinvointi/oksentelu), sydän- ja verisuonisto-oireita (hypotensio, takykardia, QT-ajan piteneminen ja rytmihäiriöt) ja elektrolyytti- tai nestetasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia).

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei ole. Ilmatiet tulee varmistaa ja pitää auki, ja riittävästä hapensaannista ja ventilaatiosta on huolehdittava. Mahahuuhtelua ja lääkehiilen antoa tulee harkita. Jos lääke on otettu suun kautta, mahahuuhtelu tulee tehdä mahdollisimman pian. Sydämen toiminnan ja vitaalitoimintojen seuranta sekä yleinen oireenmukainen tukihoito on suositeltavaa.

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: masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät
ATC-koodi: N06AB10

Vaikutusmekanismi

Essitalopraami on selektiivinen serotoniinin (5-HT) takaisinoton estäjä, joka hakeutuu suurella affiniteetilla ensisijaiseen sitoutumiskohtaan. Se sitoutuu myös serotoniinin kuljettajaproteiinin allosteeriseen kohtaan, jolloin sen affiniteetti on 1 000 kertaa pienempi.

Essitalopraamilla ei ole affiniteettia tai on vain vähäistä affiniteettia moniin muihin reseptoreihin, joita ovat mm. 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- ja D₂-reseptorit, α_1 -, α_2 - ja β -adrenoreseptorit, H₁-histamiinireseptorit, muskariinireseptorit, kolinergetiset reseptorit ja bentsodiatsepiini- ja opioidireseptorit.

5-HT:n takaisinoton esto on todennäköisesti ainoa essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset selittävä vaikutusmekanismi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden tutkittavien EKG:ssä 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) hoitoannoksia suuremmalla 30 mg:n päiväannoksella (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Kliininen teho

Masennustilojen hoito

Essitalopraamin teho vakavien masennustilojen akuuttihoitossa on osoitettu kolmessa neljästä lyhytkestoisesta (8 viikkoa) lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta. 274 potilasta, jotka saivat vasteen alkuvaiheen avoimessa 8 viikkoa kestäneessä essitalopraami hoidossa (10 tai 20 mg/vrk), jatkoivat satunnaistetusti samalla essitalopraami annostuksella tai lumelääkkeellä pisimmillään 36 viikkoa. Tässä taudin uusiutumisen estoa arvioivassa jatkotutkimuksessa essitalopraamia saaneilla potilailla taudin uusiutuminen oli merkittävästi alhaisempi lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Essitalopraami oli tehokas kolmessa lyhytaikaisessa tutkimuksessa (12 viikkoa) ja vasteen saaneiden potilaiden 6 kuukautta kestäneessä sairauden uusiutumisen estoa selvittäneessä tutkimuksessa. Annostasoa selvittäneessä 24 viikon tutkimuksessa 5, 10 ja 20 mg essitalopraamia osoittautui tehokkaaksi.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

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

Kolmessa asetelmaltaan samanlaisessa tutkimuksessa verrattiin 421 essitalopraamilla ja 419 plasebolla hoidettua potilasta. 47.5 % essitalopraamia saaneista potilaista ja 28.9 % plaseboa saaneista potilaista reagoi hoitoon. 37.1 %:lla essitalopraamia saaneista potilaista ja 20.8 %:lla plaseboa 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 ensimmäisen 12 viikon aikana.

Pakko-oireinen häiriö

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa essitalopraami annoksella 20 mg/vrk erosi lumelääkkeestä Y-BOCS-asteikolla arvioituna 12 viikon jälkeen. 24 viikon jälkeen molemmat 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 avoimessa 16 viikkoa kestäneessä essitalopraamihoidossa ja jotka jatkoivat hoitoa tutkimuksen 24 viikon satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa vaiheessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen on lähes täydellistä, eikä ruoan nauttiminen vaikuta siihen. (Maksimipitoisuuksien saavuttamiseen keskimäärin kuluva aika (keskimääräinen T_{max} -aika) on toistuvan annostelun yhteydessä 4 tuntia.) Essitalopraamin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on oletettavasti noin 80 %, kuten raseemista sitalopraamiakin käytettäessä.

Jakautuminen

Suun kautta otettuna lääkkeen näennäinen jakautumistilavuus ($V_{d,\beta}/F$) on noin 12–26 l/kg. Essitalopraami ja sen tärkeimmät metaboliitit sitoutuvat alle 80-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Essitalopraami metaboloituu maksassa demetyloituneeksi ja didemetyloituneeksi metaboliitiksi. Molemmat ovat farmakologisesti aktiivisia. Vaihtoehtoisesti typpi voi hapettua, jolloin muodostuu N-oksidi-metaboliitti. Sekä kanta-aine että metaboliitit eliminoituvat osittain glukuronidien muodossa. Toistuvien annosten jälkeen demetyylimetaboliitin pitoisuus on keskimäärin 28–31 % ja didemetyylimetaboliitin < 5 % essitalopraamipitoisuudesta. Essitalopraami biotransformoituu demetyylimetaboliitiksi lähinnä CYP2C19-välitteisesti. Myös CYP3A4 ja CYP2D6 saattavat osallistua tapahtumaan.

Eliminaatio

Toistuvan annostelun yhteydessä eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on noin 30 tuntia ja oraalisen annostelun jälkeinen puhdistuma plasmasta (Cl_{oral}) noin 0,6 l/min. Tärkeimpien metaboliittien puoliintumisaika on huomattavasti pidempi. Essitalopraami ja sen tärkeimmät metaboliitit eliminoituvat oletettavasti sekä maksan (metabolio) että munuaisten kautta, ja valtaosa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan.

Lineaarisuus

Farmakokineetiikka on lineaarinen. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan noin 1 viikossa. 10 mg vuorokausiannoksella saavutettavat vakaan tilan keskipitoisuudet ovat 50 nmol/l (vaihteluväli 20–125 nmol/l).

Iäkkäät (> 65 v)

Essitalopraami eliminoituu iäkkäiden potilaiden elimistöstä nuorempia hitaammin. Systeminen altistus (AUC) on iäkkäillä henkilöillä noin 50 % suurempi kuin nuorilla, terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Potilaalla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-kriteerit A ja B), essitalopraamin puoliintumisaika oli noin kaksinkertainen ja altistus noin 60 % suurempi kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Raseemista sitalopraamia käytettäessä puoliintumisaika on todettu pitenevän ja altistuksen suurenevan jossakin määrin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiinipuhdistuma 10–53 ml/min). Metaboliittien pitoisuuksia plasmassa ei ole tutkittu, mutta ne saattavat olla koholla (ks. kohta 4.2).

Polymorfismi

On todettu, että hitailla CYP2C19-metaboloijilla essitalopraamin pitoisuudet plasmassa ovat kaksinkertaiset verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla altistuksessa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Essitalopraamilla ei tehty kaikkia tavanomaisia prekliinisiä tutkimuksia, sillä rotalla tehdyt vertailevat toksikokineettiset ja toksikologiset tutkimukset osoittivat essitalopraamin toksikokineettisen ja toksikologisen profiilin olevan sitalopraamin kaltainen. Näin ollen kaikki sitalopraamia koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida koskemaan myös essitalopraamia.

Rotalla tehdyissä vertailevissa toksikologisissa tutkimuksissa essitalopraami ja sitalopraami aiheuttivat muutaman viikon hoidon jälkeen sydäntoksisuutta (mm. kongestiivista sydämen vajaatoimintaa), kun eläimille annettiin yleisluontoista toksisuutta aiheuttavia annostuksia. Sydäntoksisuus vaikutti korreloivan pikemminkin plasman huippupitoisuuksien kuin systeemisen altistuksen (AUC) kanssa. Vaikuttamattomalla tasolla plasman huippupitoisuudet olivat suurempia (8-kertaisia) kuin kliinisessä käytössä, kun taas essitalopraamin AUC oli vain 3–4 kertaa suurempi kuin kliinisessä käytössä. Sitalopraamin S-enantiomeerin AUC-arvot olivat 6–7 kertaa suurempia kuin kliinisessä käytössä saavutettava altistus. Löydökset johtuivat todennäköisesti biogeenisiin amiineihin kohdistuvan vaikutuksen korostumisesta eli hemodynaamikkaan kohdistuvista primaarisista farmakologisista vaikutuksista (sepelvaltimoverenkierron heikkeneminen) ja iskemiasta. Rottien sydäntoksisuuden tarkkaa mekanismia ei kuitenkaan tunneta täysin. Kliiniset kokemukset sitalopraamin käytöstä ja kliinisten tutkimusten kokemukset essitalopraamin käytöstä eivät viittaa siihen, että kliinisessä käytössä esiintyisi vastaavia ilmiöitä.

Pitkäaikaisemmän essitalopraami- ja sitalopraamihoidon jälkeen joissakin rotan kudoksissa (esim. keuhkoissa, lisäkiveksissä ja maksassa) on havaittu fosfolipidipitoisuuksien suurenemista. Lisäkiveksissä ja maksassa havaitut löydökset todettiin ihmisen altistusta vastaavilla altistuksilla. Vaikutus korjaantuu hoidon loputtua. Monien kationisten, amfifilisten lääkkeiden käytön yhteydessä eläimillä on havaittu fosfolipidien kertymistä (fosfolipidoosia). Ei tiedetä, onko ilmiöllä merkitsevää merkitystä ihmisille.

Kehitystoksisuustutkimuksessa rotalla havaittiin alkiotoksisuutta (sikiöiden painon pienenemistä ja luutumisen korjautuvaa viivästymistä) altistustasoilla, jotka olivat AUC-arvoina mitattuna kliinisessä käytössä saavutettavaa altistusta suurempia. Epämuodostumien yleistymistä ei havaittu. Pre- ja post-nataalisessa tutkimuksessa todettiin poikasten eloonjäämisprosenttien huonontuvan imetysaikana, kun AUC-arvoina mitatut altistukset olivat kliinisessä käytössä saavutettavaa altistusta suuremmat.

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
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Escitalopram Sandoz 5 mg, 10 mg ja 15 mg OPA-Al-PVC-Al-läpipainopakkaus:
2 vuotta

Escitalopram Sandoz 20 mg OPA-Al-PVC-Al-läpipainopakkaus:
3 vuotta

Escitalopram Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg HDPE-purkki:
3 vuotta

Kestoaika purkin avaamisen jälkeen:
6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkki
HDPE-purkin avaamisen jälkeen: säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA-Al-PVC-Al-läpipainopakkaus pahvikotelossa
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 200 tai 500 tablettia

HDPE-purkit, joissa PP-kierrekorkki ja kuivausainenäppä
28, 30, 56, 60, 98, 100 tai 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5mg: 28835
10mg: 28836

15mg: 28837
20mg: 28838

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.09.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.9.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.05.2020