

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cipralex 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 5 mg (oksalaattina).

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 10 mg (oksalaattina).

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 15 mg (oksalaattina).

Yksi tabletti sisältää essitalopraamia 20 mg (oksalaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: Pyöreä, valkoinen, Ø 6 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EK”.

10 mg: Soikea, valkoinen, jakourteellinen, 8 x 5,5 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka jakourteellisella puolella uurteen kahta puolta on kirjaimet E ja L.

15 mg: Soikea, valkoinen, jakourteellinen, 9,8 x 6,3 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka jakourteellisella puolella uurteen kahta puolta on kirjaimet E ja M.

20 mg: Soikea, valkoinen, jakourteellinen, 11,5 x 7 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka jakourteellisella puolella uurteen kahta puolta on kirjaimet E ja N.

10:n, 15:n ja 20 mg:n tabletit voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vakavien masennustilojen hoito. Paniikkihäiriön ja siihen liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito. Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito. Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito. Pakko-oireisen häiriön hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Yli 20 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

#### *Vakavat masennustilat*

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 potilaat (yli 65-vuotiaat)*

Aloitusannos on 5 mg/vrk. Yksilöllisen vasteen perusteella annos voidaan nostaa enimmillään 10 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Cipralixin tehoa sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ei ole tutkittu vanhuspotilailla.

### *Pediatriset potilaat*

Cipralexia ei tulisi käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kanssa (Pt-Krea-Cl alle 30 ml/min.) (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Potilaat joilla on hidas CYP2C19-metabolia*

Potilailla, joilla tiedetään olevan hidas CYP2C19-metabolia, suositellaan käytettäväksi 5 mg:n vuorokausiannoksia ensimmäisen kahden viikon ajan. Annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan 10 mg:aan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

### *Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet*

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

### Antotapa

Ciprallex annostellaan kerran päivässä ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamin ja *reversiibelien* MAO-A:n estäjien (kuten moklobemidi) tai *reversiibelin, epäselektiivisen* MAO-estäjän linetsolidin yhdistelmähoito on vasta-aiheista (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-aika pidentävien lääkkeiden kanssa (katso kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

**Seuraavat varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet pätevät kaikkiin SSRI-lääkkeisiin (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät).**

### Pediatriset potilaat

Ciprallexia ei tulisi käyttää pediatrien potilaiden hoidossa. Itsetuhoisuutta (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla pediatriisilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perustella kuitenkin tehdään, pitäisi potilasta

seurata tarkasti itsetuhoisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot pediatrien potilaiden kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

#### Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Paniikkihäiriöpotilaiden ahdistuneisuus saattaa lisääntyä masennuslääkehoidon alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio lievittyy yleensä kahden viikon sisällä hoitoa jatkettaessa. 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 epästabiliia epilepsiaa, ja vaikka epilepsia olisi hallinnassa, potilaan tilaa on syytä seurata tarkoin.

#### Mania

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

#### Diabetes

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

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

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

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin Ciprallexia 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 lumekontrolloidulla 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- ja SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmennyt akatisiaa, joka ilmenee subjektiivisesti epämiellyttävänä tai häiritsevänä levottomuutena ja tarpeena liikkua. Tällöin potilas ei useinkaan pysty istumaan eikä seisomaan paikoillaan. Nämä oireet ilmenevät todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyi näitä oireita, annoksen nostaminen voi olla haitallista.

### Hyponatremia

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

### Verenvuoto

SSRI-lääkkeitä käytettäessä on raportoitu ihonsisäisiä verenvuotoja, kuten ekkymooseja ja purppuraa. SSRI-lääkkeiden käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta varsinkin, jos niitä käytetään samaan aikaan oraalisten antikoagulanttien tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihituleiden toimintaan (kuten atyyppisten neuroleptien, fentiatsiinien, useimpien trisyklisen depressiolääkkeiden, asetyylisalisyylihapon, tulehduskipulääkkeiden (NSAID), tiklopidiimin tai dipyridamolien kanssa) tai jos potilaalla on anamneesissa verenvuotohäiriöitä.

### Sähköhoito

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

### Serotoniinioireyhtymä

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

### Mäkikuisma

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

### Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

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

Lopettamiseen liittyvien oireiden esiintyminen voi riippua monesta tekijästä, kuten hoidon kestosta ja käytetystä annoksesta sekä siitä, kuinka nopeasti annosta pienennetään. Huimaus, tuntehäiriöt (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 yleisimmän raportoituja vaikutuksia.

Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia mutta saattavat joillakin potilailla olla vaikeita. Oireet ilmenevät yleensä muutaman päivän kuluessa lääkkeen käytön lopettamisesta, mutta joissain harvoissa tapauksissa niitä on ilmennyt myös potilailla, joilta on jäänyt annos vahingossa ottamatta. Oireet menevät yleensä ohi itsestään kahden viikon kuluessa mutta saattavat joillain potilailla pitkittyä (2–3 kuukautta tai kauemmin). Siksi essitalopraamihoitoa lopettaessa annosta tulisi pienentää vähitellen usean viikon tai kuukauden kuluessa potilaan tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

### Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia

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

### Sepelvaltimotauti

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

### QT-ajan pidentyminen

Essitalopraami aiheuttaa annosriippuvaisesti QT-ajan pidentymistä. Kauppaantulon jälkeen on raportoitu tapauksia QT-ajan pidentymisestä ja kammioperäisistä rytmihäiriöistä (mukaan lukien torsade de pointes) etupäässä naisilla, joilla on hypokalemia tai aikaisemmin havaittu QT-ajan pidentyminen tai jokin muu sydänsairaus (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, tulee harkita EKG-tutkimusta ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

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

### Ahdaskulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös sitalopraami, voivat vaikuttaa silmän mustuaisen kokoon ja aiheuttaa mydriaasia. Tämä mustuaisia laajentava vaikutus saattaa lisätä kammiokulmanahtautumista, joka voi aiheuttaa silmänpaineen nousua ja ahdaskulmaglaukoomaa, erityisesti riskipotilailla. Sen vuoksi sitalopraamia on käytettävä varoen potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukoomaa.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

#### Vasta-aiheet lääkeyhdistelmät:

#### *Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO-estäjät*

Potilailla, jotka ovat saaneet SSRI-lääkettä yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin monoamiinioksidaasin (MAO) estäjän kanssa, on ilmennyt vakavia reaktioita – samoin potilailla, jotka ovat hiljattain siirtyneet SSRI-lääkkeestä tällaiseen MAO-estäjään (ks. kohta 4.3). Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

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

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

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi essitalopraamin ja MAO-A:n estäjien yhdistelmähoito on vasta-aiheista (ks. kohta 4.4). Jos näiden yhdistäminen osoittautuu tarpeelliseksi, lääkitys on aloitettava pienimmillä suositelluilla annoksilla ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti.

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

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

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

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

#### **QT-ajan pidentyminen**

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia essitalopraamin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden välillä ei ole tehty. Additiivista vaikutusta essitalopraamin ja niiden välillä ei voida poissulkea. Sen vuoksi essitalopraamin yhtäaikaista käyttöä 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 IV, pentamidiini, malarialääkkeistä erityisesti halofantriini), eräät antihistamiinit (astemitsoli, hydroksitsiini, mitsolastiini) on vasta-aiheista.

#### Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta:

##### *Serotonergiset lääkevalmisteet*

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

##### *Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet*

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

##### *Litium, tryptofaani*

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

##### *Mäkikuisma*

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

##### *Verenvuoto*

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

##### *Alkoholi*

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

### *Hypokalemiaa/ hypomagnesemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet*

Varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä samanaikaisesti hypokalemiaa/hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita, sillä näissä tilanteissa pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riski lisääntyy (ks. kohta 4.4).

### **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus essitalopraamin farmakokinetiikkaan

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

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

Essitalopraamin ja simetidiinin (kohtalaisen voimakas yleinen entsyyminestäjä, 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.

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

#### Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

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

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

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

## **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Essitalopraamin käytöstä raskauden aikana on saatavana vain vähän kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ciprallexia ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen, ja silloinkin vasta, kun hyödyt ja haitat on huolellisesti punnittu.

Vastasyntyneen tilaa on seurattava, jos äiti on käyttänyt Ciprallexia vielä raskauden loppuvaiheessa, erityisesti raskauden viimeisellä kolmanneksella. Lääkityksen äkillistä lopettamista raskauden aikana tulee välttää. Jos äiti on käyttänyt SSRI- tai SNRI-lääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia



oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelu, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, hätkähtely, ärtyisyys, letargia, itkuisuus, uneliaisuus ja nukkumisvaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotonergisista vaikutuksista tai olla lopettamisoireita. Useimmiten komplikaatiot alkavat heti tai pian synnytyksen jälkeen (vuorokauden kuluessa).

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

#### Imetys

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

#### Fertiliteetti

Eläinkokeissa on osoitettu, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (ks. kohta 5.3).

Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiliteettiin ei ole havaittu.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset ovat yleisimmillään ensimmäisen tai toisen hoitoviikon aikana ja lievittyvät ja harvenevat yleensä hoitoa jatkettaessa.

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

Esiintymistiheys perustuu kliinisten tutkimusten tuloksiin eikä siihen ole tehty lumekorjausta.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tai tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| <b>MedDRA:n<br/>elinjärjestelmäluokka</b> | <b>Esiintymistiheys</b> | <b>MedDRA:n suosittelema termi</b>   |
|---|-------------------------|--|
| Veri ja imukudos                          | Tuntematon              | Trombosytopenia  |
| Immuunijärjestelmä                        | Harvinaiset             | Anafylaktinen reaktio  |
| Umpieritys                                | Tuntematon              | Antidiureettisen hormonin (ADH) erityshäiriö   |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus             | Yleiset                 | Ruokahalun väheneminen,<br>ruokahalun lisääntyminen, painon nousu                              |
|   | Melko harvinaiset       | Painon lasku   |
|   | Tuntematon              | Hyponatremia, anoreksia <sup>1</sup>   |
| Psykykkiset häiriöt                       | Yleiset                 | Ahdistuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet,<br>libidon heikkeneminen<br>Naisilla: anorgasmia |
|   | Melko harvinaiset       | Bruksismi, agitaatio, hermostuneisuus,<br>paniikkikohtaus, sekavuus                            |

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
|   | Harvinaiset       | Aggressio, depersonalisaatio, aistiharhat   |
|   | Tuntematon        | Mania, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen <sup>2</sup>                                |
| Hermosto                                      | Hyvin yleiset     | Päänsärky   |
|   | Yleiset           | Unettomuus, uneliaisuus, huimaus, parestesia, vapina                                      |
|   | Melko harvinaiset | Makuaistin häiriö, unihäiriö, pyörtyminen   |
|   | Harvinaiset       | Serotoniinioreyhtymä  |
|   | Tuntematon        | Dyskinesia, liikehäiriö, kouristus, psykomotorinen levottomuus / akatisia <sup>1</sup>    |
| Silmät  | Melko harvinaiset | Mydriaasi, näköhäiriö   |
| Kuulo ja tasapainoelin                        | Melko harvinaiset | Tinnitus  |
| Sydän   | Melko harvinaiset | Takykardia  |
|   | Harvinaiset       | Bradykardia   |
|   | Tuntematon        | QT-aika pidentynyt EKG:ssa, kammioperäiset rytmihäiriöt, mukaan lukien torsade de pointes |
| Verisuonisto                                  | Tuntematon        | Ortostaattinen hypotonia  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | Yleiset           | Sinuitti, haukottelu  |
|   | Melko harvinaiset | Nenäverenvuoto  |
| Ruoansulatuselimistö                          | Hyvin yleiset     | Pahoinvointi  |
|   | Yleiset           | Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen   |
|   | Melko harvinaiset | Maha- tai suolistoverenvuodot (myös peräsuolessa)   |
| Maksa ja sappi                                | Tuntematon        | Maksatulehdus, epänormaali maksan toimintakoe   |
| Iho ja ihonalainen kudus                      | Yleiset           | Lisääntynyt hikoilu   |
|   | Melko harvinaiset | Urtikaria, alopekia, ihottuma, kutina   |
|   | Tuntematon        | Ekkymoosi, angioedeema  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 | Yleiset           | Nivelkipu, lihaskipu  |
| Munuaiset ja virtastiet                       | Tuntematon        | Virtsaumpi  |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | Yleiset           | Miehillä: ejakulaatiohäiriö, impotenssi   |
|   | Melko harvinaiset | Naisilla: metrorragia, menorragia   |
|   | Tuntematon        | Galaktorrea<br>Miehillä: priapismi  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleiset           | Väsytys, kuume  |
|   | Melko harvinaiset | Turvotus  |

<sup>1</sup> Näitä tapahtumia on raportoitu SSRI-ryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä

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

#### QT-ajan pidentyminen

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

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

#### Oireet lääkitystä lopetettaessa

SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käytön lopettaminen (varsinkin jos se tapahtuu äkillisesti) aiheuttaa usein lopettamisoireita. Huimaus, tuntehäiriöt (kuten parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (kuten unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi tai oksentelu, vapina,

sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt ovat yleisimmät raportoituja vaikutuksia. Oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja menevät itsestään ohi, mutta joillain potilailla ne voivat olla vaikeita tai pitkittyneitä. Essitalopraamihoito tulisi asteittain lopettaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4) kun hoito ei enää ole tarpeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Myrkyllisyys

Kliinistä tietoa essitalopraamin yliannostuksesta on niukasti, ja useisiin tapauksiin on liittynyt myös muiden lääkkeiden yliannostus. Useimmissa tapauksissa ei ole raportoitu lainkaan tai vain lieviä oireita. Pelkän essitalopraamin yliannostus on harvoin johtanut kuolemaan; useimmissa tapauksissa potilas on ottanut samaan aikaan yliannoksen myös jotain muuta lääkettä. 400–800 mg:n annokset pelkkää essitalopraamia eivät ole aiheuttaneet vaikeita oireita.

### Oireet

Essitalopraamin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen lähinnä keskushermosto-oireita (huimaus, vapina, agitaatio, harvoissa tapauksissa on todettu serotoniini-oireyhtymä, kouristuksia ja kooma), maha-suolikanavan oireita (pahoinvointia tai oksentelua), kardiovaskulaarisia oireita (hypotoniaa, takykardiaa, QT-ajan pitenemistä ja rytmihäiriöitä) sekä elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, hyponatremiaa).

### Hoito

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Varmista että hengitystiet ovat avoimet ja pidä ne avoimina, varmista riittävä hapetus ja keuhkotuuletus. Mahahuuhtelua ja aktiivihiielen käyttöä tulisi harkita. Oraalisessa yliannostuksessa mahahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian. Sydämen toiminnan ja elintoimintojen seuraaminen sekä tavallinen oireenmukainen tukihoido on tarpeen.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Essitalopraami estää selektiivisesti serotoniinin (5-HT) soluunottoa. Sillä on voimakas affiniteetti

serotoniinin kuljettajaproteiinin ensisijaiseen sitoutumiskohtaan. Essitalopraami sitoutuu myös allosteeriseen sitoutumiskohtaan 1000 kertaa alhaisemmalla affiniteetilla.

Essitalopraamilla ei ole lainkaan affiniteettia tai vain vähäinen affiniteetti eri reseptoreihin, joista esimerkkeinä mainittakoon 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, DA D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptorit,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -adrenergiset reseptorit, histamiinin H<sub>1</sub>-reseptorit, kolinergiset muskariinireseptorit, bentsodiatsepiinin reseptorit ja opioidireseptorit.

Serotoniinin takaisinoton esto on ainut tunnettu vaikutusmekanismi, joka selittää essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset.

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten tutkittavien EKG:ssa QTc:n (Fridericia korjaus) muutos lähtötilanteesta oli 7,5 ms (90 % luottamusväli, 5,9-9,1) 20 mg:n päiväannoksella ja 16,7 ms (90 % luottamusväli, 15,0-18,4) 60 mg:n päiväannoksella (katso kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

### Kliininen teho

#### *Masennustilojen hoito*

Essitalopraamin teho vakavien masennustilojen akuuttihoidossa 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 merkitsevästi 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 riipu ruokailusta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuteen (keskimääräinen  $T_{max}$ ) on toistuvassa annostelussa 4 tuntia. Essitalopraamin kuten raseemisen sitalopraaminkin absoluuttinen hyötyosuus on noin 80 %.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2\beta}$ ) toistuvien annosten jälkeen on noin 30 tuntia ja oraalisen annostelun jälkeinen plasmapuhdistuma ( $Cl_{oral}$ ) noin 0,6 l/min. Päämetaboliiteilla on huomattavasti pidempi puoliintumisaika.

Essitalopraami ja sen päämetaboliitit eliminoituvat luultavasti sekä maksan (metaboloitumalla) että munuaisten kautta, ja suurin osa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan.

### Lineaarisuus

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

### Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Polymorfia

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tehdyissä vertailevissa toksikologisissa tutkimuksissa essitalopraami ja sitalopraami aiheuttivat kardiotoksisia vaikutuksia, kuten sydämen vajaatoimintaa, muutaman viikon hoidon jälkeen annoksilla, jotka aiheuttivat yleisiä toksisia vaikutuksia. Kardiotoksisuus korreloi plasman huippupitoisuuteen, eikä niinkään systeemiseen altistukseen (AUC = area under the curve). Plasman huippupitoisuudet, joilla vaikutuksia ei todettu olevan, olivat (8 kertaa) kliinisiä pitoisuuksia suurempia, vaikka essitalopraamin AUC-arvo oli vain 3–4 kertaa suurempi kuin kliinisessä käytössä. Sitalopraamin S-enantiomeerin AUC-arvot olivat 6–7 kertaa suuremmat kuin kliinisessä käytössä. Löydökset liittyvät todennäköisesti lääkkeen voimakkaaseen vaikutukseen biogeenisiin amiineihin eli johtuvat lääkkeen farmakologisista vaikutuksista. Nämä johtavat hemodynaamisiin muutoksiin ja aiheuttavat iskemiaa. Kardiotoksisten vaikutusten tarkka mekanismi rotilla ei kuitenkaan ole tiedossa. Kliininen kokemus sitalopraamista ja kokemukset essitalopraamista kliinisissä tutkimuksissa eivät viittaa siihen, että näillä löydöksillä olisi mitään kliinistä yhteyttä.

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Talkki

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli 400  
Titaanidioksidi (E 171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-/PE-/PVdC-/alumiiniläpipainopakkaus (läpinäkyvä) ulkopakkauksessa:  
14, 28, 56 tai 98 tablettia; yksittäispakattu 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 500 x 1 tablettia

PVC-/PE-/PVdC-/alumiiniläpipainopakkaus (valkoinen) ulkopakkauksessa:  
14, 20, 28, 50, 100 tai 200 tablettia

HDPE-purkki: 100 tai 200 tablettia (5 mg ja 10 mg)  
100 tablettia (15 mg ja 20 mg)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg: 17690  
10 mg: 17691  
15 mg: 17692  
20 mg: 17693

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.1.2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.07.2020