

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Escitalopram Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Escitalopram Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg: Yksi tabletti sisältää 10 mg essitalopraamia (oksalaattina).
20 mg: Yksi tabletti sisältää 20 mg essitalopraamia (oksalaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

10 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, noin 8,10 mm pitkä ja 5,60 mm leveä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu jakourteen eri puolin '1' ja '0' ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

20 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, noin 11,60 mm pitkä ja 7,10 mm leveä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

Sekä 10 mg:n että 20 mg:n tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Vakavien masennustilojen hoito.
- Paniikkihäiriö, ja siihen mahdollisesti liittyvien julkisten paikkojen pelon hoito
- Sosiaalisten tilanteiden pelon hoito.
- Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.
- Pakko-oireisen häiriön hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Yli 20 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ei ole osoitettu.

Escitalopram Accord kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerta-annoksena päivittäin. Ne voi ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjän mahaan.

Vakavat masennustilat

Tavanomainen annostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen voi suurentaa yksittäisen potilaan vasteen mukaan enintään 20 mg:aan vuorokaudessa.

Masennus lievittyy tavallisesti 2–4 viikossa. Oireiden hävittyä hoitoa on jatkettava vähintään 6 kuukautta vasteen varmistamiseksi.

Paniikkihäiriö, johon voi liittyä julkisten paikkojen pelko

Suosittelun aloitusannos ensimmäisellä viikolla on 5 mg/vrk, minkä jälkeen vuorokausiannos suurennetaan 10 mg:aan. Annoksen voi suurentaa enintään 20 mg:aan vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Täysi teho saavutetaan noin 3 kuukauden kuluttua. Hoito kestää useita kuukausia.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Tavallinen annostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Oireiden lievittämiseen tarvitaan yleensä 2–4 hoitoviikkoa. Tämän ajan jälkeen vuorokausiannoksen voi joko pienentää 5 mg:aan tai suurentaa enintään 20 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on pitkäaikaissairaus, ja hoitoa 12 viikon ajan suositellaan vasteen varmistamiseksi. Hoitoon vastanneiden pitkäaikaishoitoa on tutkittu 6 kuukauden ajan, ja sitä voidaan harkita yksilöllisesti sairauden uusiutumisen estämiseksi. Hoidon hyödyt on arvioitava uudelleen säännöllisesti.

Sosiaalisten tilanteiden pelko on selkeästi määritelty diagnostinen termi spesifiselle häiriölle, jota ei pidä sekoittaa liialliseen ujouteen. Lääkehoito on tarpeen vain, jos häiriö haittaa merkittävästi ammatillista ja sosiaalista toimintaa.

Tämän hoidon asemaa verrattuna kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan ei ole arvioitu. Lääkehoito on osa potilaan kokonaisvaltaista hoitostrategiaa.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Aloitusannostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen voi suurentaa enintään 20 mg:aan vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Hoitoon vastanneiden 20 mg:aa saaneiden potilaiden pitkäaikaishoitoa on tutkittu lyhimmillään 6 kuukauden ajan. Hoidon hyödyt ja annos on arvioitava uudelleen säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

Pakko-oireinen häiriö

Aloitusannostus on 10 mg kerran vuorokaudessa. Vuorokausiannoksen voi potilaan yksilöllisen vasteen mukaan suurentaa enintään 20 mg:aan.

Koska pakko-oireinen häiriö on pitkäaikaissairaus, potilasta on hoidettava riittävän pitkään oireettomuuden varmistamiseksi.

Hoidon hyödyt ja annos on arvioitava uudelleen säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Aloitusannostus on 5 mg kerran vuorokaudessa. Vuorokausiannoksen voi suurentaa enintään 10 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.2).

Escitalopram Accord kalvopäällysteisten tablettien tehoa iäkkäiden potilaiden sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Escitalopram Accord kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti (CL_{cr} alle 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti, suositeltu aloitusannos on kahden ensimmäisen viikon ajan 5 mg/vrk. Vuorokausiannoksen voi suurentaa 10 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti, annoksen muuttamisessa on noudatettava varovaisuutta ja äärimmäistä huolellisuutta (ks. kohta 5.2).

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

Jos potilaan tiedetään olevan hidas CYP2C19-metaboloija, suositeltu aloitusannos on kahden ensimmäisen viikon ajan 5 mg/vrk. Vuorokausiannoksen voi suurentaa 10 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.2).

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Hoidon äkillistä lopettamista on vältettävä. Essitalopraamihoidon lopettamisoireiden riskin pienentämiseksi hoito pitää lopettaa pienentämällä annosta asteittain vähintään 1–2 viikon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen aiheuttaa potilaalle sietämättömiä oireita, voidaan harkita paluuta lääkärin määräämään edeltävään annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta aiempaa hitaammin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Essitalopraamia ei saa antaa potilaalle, jolla on todettu pidentynyt QT-aika tai synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä.

Essitalopraamia ei saa antaa yhdessä QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilasta ei saa hoitaa samanaikaisesti epäselektiivisillä, irreversiibeillä monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjillä, koska riskinä on serotoniinioireyhtymä ja siihen liittyvät agitaatio, vapina, kuume, jne. (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymän ilmenemisriskin vuoksi essitalopraamia ei saa käyttää yhdessä *reversiibelien* MAO-A:n estäjien (esim. moklobemidin) eikä *reversiibelin epäselektiivisen* MAO:n estäjä linetsolidin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Escitalopram Accord kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin itsetuhoista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) useammin masennuslääkkeellä hoidetuilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla. Jos

hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella kuitenkin tehdään, potilasta on seurattava tarkoin itsetuhoisten oireiden ilmenemisen varalta. Lasten ja nuorten kasvua, kypsymistä sekä kognitiivista ja käyttäytymisen kehitystä koskevat pitkän aikavälin turvallisuustiedot puuttuvat.

Paradoksaalinen ahdistuneisuus

Joidenkin paniikkihäiriöpotilaiden ahdistuneisuusoireet voivat lisääntyä masennuslääkityksen alussa. Tämä paradoksaalinen reaktio rauhoittuu yleensä kahden viikon kuluessa hoidon jatkuessa. Aloitusannos tulisi pitää pienenä essitalopraamin ahdistuneisuutta aiheuttavan vaikutuksen todennäköisyyden pienentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Kouristuskohtaukset

Essitalopraamihoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu ensimmäistä kertaa kouristuskohtauksia tai jos kouristuskohtausten esiintymistiheys suurenee (potilailla, joilla epilepsia on diagnosoitu jo aiemmin). SSRI-lääkkeitä on vältettävä, jos potilaan epilepsia ei ole hallinnassa, ja vaikka se olisikin, potilasta on seurattava tarkoin.

Mania

Varovaisuutta on noudatettava SSRI-lääkkeiden käytössä potilaalle, jolla on aiemmin ollut mania tai hypomania. SSRI-lääkkeiden käyttö on aina lopetettava manivaiheen alkaessa.

Diabetes

SSRI-lääkitys voi muuttaa diabeetikon sokeritasapainoa (hypoglykemia tai hyperglykemia). Insuliinin ja/tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Itsemurha / itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen paheneminen

Masennukseen liittyy itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsemurhaan liittyvien tapahtumien) riskin suureneminen. Riski säilyy potilaan tilan merkittävään remissioon asti. Koska paranemista ei ehkä tapahdu muutaman ensimmäisen hoitoviikon tai tätä pidemmänkään ajan kuluessa, potilasta on seurattava tarkkaan tilan paranemiseen asti. Yleisen kliinisen kokemuksen mukaan itsemurhariski saattaa suurentua toipumisen alkuvaiheessa.

Myös essitalopraamin muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin voi liittyä itsemurhaan liittyvien tapahtumien riskin suureneminen. Lisäksi nämä muut sairaudet voivat esiintyä samanaikaisesti vakavan masennuksen kanssa, joten samat varotoimet ovat tarpeen sekä vakavaa masennusta että muita psyykkisiä sairauksia hoidettaessa.

Itsemurha-ajatusten tai itsemurhayritysten riski on muita suurempi potilaalla, jolla on aiemmin ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai joilla on merkittävässä määrin itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista. Tällaista potilasta on seurattava hoidon aikana tarkoin. Meta-analyysissa, joka koski lumekontroloituja kliinisiä tutkimuksia masennuslääkkeitä käyttäneillä aikuisilla psykiatrisilla potilailla, itsemurhakäyttäytymisen riski oli suurempi niillä alle 25-vuotiailla potilailla, jotka käyttivät masennuslääkkeitä, kuin lumelääkettä käyttäneillä. Potilaita ja erityisesti suuren riskin potilaita on seurattava tarkoin etenkin lääkehoidon alussa ja annosmuutosten jälkeen.

Potilasta (ja häntä hoitavia henkilöitä) on kehoitettava kiinnittämään huomiota kliinisen tilan mahdolliseen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatuksiin sekä epätavalliseen käyttäytymisen muutoksiin ja hakeutumaan heti lääkäriin, jos tällaisia oireita esiintyy.

Akatisia / psykomotorinen levottomuus

SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmennyt akatisiaa, jolle on tyypillistä potilaan itsensä epämiellyttäväksi tai häiritseväksi kokema levottomuus ja tarve liikkua, johon usein liittyy

kyvyttömyys istua tai seisoa paikoillaan. Nämä oireet ilmenevät todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Näitä oireita saaneelle potilaalle annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

Hyponatremia

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on todettu joissakin harvinaisissa tapauksissa hyponatremiaa, joka luultavasti johtuu antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisesta erityksestä (SIADH).

Hyponatremia häviää yleensä, kun hoito lopetetaan. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on jokin riskitekijä, kuten korkea ikä, kirroosi tai yhdistelmähoito muiden hyponatremiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkitysten kanssa.

Verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu poikkeavia ihoverenvuotoja, kuten ekkymoosia ja purppuraa. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää SSRI-lääkkeiden kanssa samanaikaisesti suun kautta otettavia antikoagulantteja tai verihiihtäjätoimintaa vaikuttavia lääkkeitä (esim. atyyppiset neuroleptit ja fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet [NSAID-lääkkeet], tiklopidiini ja dipyridamoli) tai jos potilaalla tiedetään olevan vuotoalttius.

Sähkösoikkihoito

Kliinisiä kokemuksia SSRI-lääkkeiden ja sähkösoikkihoidon samanaikaisesta annosta on niukasti, joten varovaisuutta on noudatettava.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuus on tarpeen, jos essitalopraamia käytetään samanaikaisesti serotoninergisten lääkevalmisteiden, kuten sumatriptaanin tai muiden triptaanien, tramadolin ja tryptofaanin, kanssa.

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu joissakin harvinaisissa tapauksissa, silloin kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti SSRI-lääkettä ja serotoninergistä lääkevalmistetta. Potilaalle voi olla kehittymässä serotoniinioireyhtymä, jos hänelle ilmaantuu samanaikaisesti sellaisia oireita kuin agitaatio, vapina, myoklonus ja kuume. Serotoniinioireyhtymän ilmetessä hoito SSRI-lääkkeellä ja serotonergisellä lääkevalmisteella on heti lopetettava ja aloitettava oireenmukainen hoito.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien kasvirohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa haittavaikutusten esiintymistiheyttä (ks. kohta 4.5).

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet ovat yleisiä, etenkin jos hoito lopetetaan yhtäkkiä (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamisen yhteydessä ilmeneviä haittatapahtumia oli noin 25 %:lla essitalopraamilla hoidetuista potilaista ja 15 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista.

Hoidon lopettamiseen liittyvien oireiden riski voi riippua useasta tekijästä, kuten hoidon kestosta ja hoitoannoksesta, sekä annoksen pienentämistahdista. Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (myös parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (myös unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta ne voivat olla joillakin potilailla vaikeita.

Oireet ilmenevät yleensä parin ensimmäisen päivän kuluessa hoidon lopettamisesta, mutta joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on ilmennyt myös potilailla, joilta on jäänyt annos vahingossa ottamatta.

Nämä oireet häviävät yleensä itsestään 2 viikon kuluessa, mutta joillakin potilailla ne voivat pitkittyä (2–3 kuukautta tai pitempään). Siksi essitalopraamihoito tulisi lopettaa pienentämällä annosta asteittain useiden viikkojen tai kuukausien ajan potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2, Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet).

Sepelvaltimotauti

Kliinisiä kokemuksia sepelvaltimotautipotilaiden hoidosta on niukasti, joten varovaisuuteen kehoitetaan (ks. kohta 5.3).

QT-ajan piteneminen

Essitalopraamin on todettu pidentävän QT-aikaa annoksen mukaan. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä, myös kääntyvien kärkien takykardiaa. Näitä on ilmennyt eniten naispotilailla, joilla on hypokalemia tai jo entuudestaan pidentynyt QT-aika tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

Varovaisuuteen kehoitetaan hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, tuore akuutti sydäninfarkti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta.

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia ja hypomagnesemia, suurentavat pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä; ne on korjattava ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

Jos potilaalla on jokin vakaassa tilassa oleva sydänsairaus, on harkittava EKG-tutkimuksen tekemistä ennen essitalopraamihoidon aloittamista.

Jos essitalopraamihoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriön merkkejä, hoito on lopetettava ja tehtävä EKG-tutkimus.

Sulkukulmaglaukooma

SSRI-lääkkeet, myös essitalopraami, saattavat vaikuttaa pupillin kokoon ja aiheuttaa mydriaasin. Tämä pupilleja laajentava vaikutus voi kaventaa silmäkulmaa, ja johtaa silmänpaineen nousuun ja sulkukulmaglaukoomaan etenkin silloin jos, potilaalla on näille alttius. Siksi varovaisuutta on noudatettava essitalopraamin käytössä potilaalle, jolla on sulkukulmaglaukooma tai jolla on aiemmin ollut glaukooma.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät

QT-ajan piteneminen

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia essitalopraamin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden yhdistelmällä ei ole tehty. Additiivinen vaikutus essitalopraamin ja

tällaisten lääkevalmisteiden välillä on mahdollinen. Siksi essitalopraamia ei saa antaa yhdessä QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa: mm. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinijohdokset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, laskimoon annettava erytromysiini, pentamidiini, malarialääkkeet ja erityisesti halofantriini) tai tietyt antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini).

Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO:n estäjät

Vakavia reaktioita on ilmoitettu sekä SSRI-lääkkeen ja epäselektiivisen, irreversiibelin monoamiinioksidaasin estäjän (MAO:n estäjän) yhdistelmää saaneilla potilailla että äskettäin SSRI-hoidon lopettaneilla potilailla, joille on aloitettu tällainen MAO:n estäjähoito (ks. kohta 4.3). Joissakin tapauksissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Essitalopraamia ei saa antaa yhdessä epäselektiivisen, irreversiibelin MAO:n estäjän kanssa. Essitalopraamin käytön voi aloittaa 14 vuorokauden kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä MAO:n estäjällä on lopetettu. Epäselektiivisen, irreversiibelin MAO:n estäjän käytön saa aloittaa vasta kun essitalopraamihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 7 päivää.

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

Serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi essitalopraamia ja MAO-A:n estäjää, kuten moklobemidiä, ei saa käyttää yhdessä (ks. kohta 4.3). Jos tällainen yhdistelmähoito osoittautuu tarpeelliseksi, se on aloitettava pienimmällä suositellulla annostuksella ja potilaan kliinistä seuranta on tiivistettävä.

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä (linetsolidi)

Linetsolidi-antibiootti on reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, eikä sitä pidä antaa essitalopraamilla hoidetulle potilaalle. Jos tällainen yhdistelmähoito osoittautuu tarpeelliseksi, se on aloitettava pienimmällä suositellulla annostuksella ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava tehostettava (ks. kohta 4.3).

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

Serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi selegiliinin (irreversiibeli MAO-B:n estäjä) ja essitalopraamin yhdistelmähoidossa on oltava varovainen. Yhteisanto raseemisen sitalopraamin kanssa on ollut turvallista silloin, kun selegiliiniannos on ollut enintään 10 mg/vrk.

Varotoimia edellyttävät yhdistelmät

Serotonergiset lääkevalmisteet

Essitalopraamin samanaikainen anto serotonergisten lääkevalmisteiden (esim. tramadolin, sumatriptaanin ja muiden triptaanien) kanssa voi johtaa serotoniinioireyhtymään.

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

SSRI-lääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuuteen kehoitetaan, jos niitä käytetään samanaikaisesti muiden kouristuskynnystä mahdollisesti alentavien lääkevalmisteiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset, SSRI-lääkkeet), neuroleptit (fentiatsiinit, tioksantiinit ja butyrofenonit), meflokiini, bupropioni ja tramadoli.

Litium, tryptofaani

Vaikutusten voimistumista on ilmoitettu, kun SSRI-lääkkeitä on käytetty yhdessä litiumin tai tryptofaamin kanssa. Siksi SSRI-lääkkeiden ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Mäkikuisma

SSRI-lääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien kasvirohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa haittavaikutusten esiintymistiheyttä (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto

Essitalopraamin yhteisauto suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa saattaa muuttaa antikoagulanttivaikutuksia. Jos potilas saa suun kautta otettavaa antikoagulanttia, veren hyytymistä on seurattava tarkoin essitalopraamihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa (ks. kohta 4.4). Essitalopraamin ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Essitalopraamin ja alkoholin välillä ei odotettavasti ole farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Alkoholin nauttimista ei kuitenkaan suositella samanaikaisesti essitalopraamin, kuten ei muidenkaan psykeenlääkkeiden, kanssa.

Hypokalemia/hypomagnesemia aiheuttavat lääkevalmisteet

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti hypokalemia/hypomagnesemia aiheuttavia lääkevalmisteita, koska nämä tilat suurentavat pahanlaatuisten rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus essitalopraamin farmakokinetiikkaan

Essitalopraami metaboloituu pääasiassa CYP2C19:n kautta. Myös CYP3A4 ja CYP2D6 saattavat vaikuttaa metaboliaan vähäisemmässä määrin. Päämetaboliitti S-DCT:n (demetyloitu essitalopraami) metabolia näyttäisi olevan osittain CYP2D6:n katalysoima.

Kun essitalopraamin kanssa annettiin kerran vuorokaudessa 30 mg omepratsolia (CYP2C19:n estäjä), plasman essitalopraamipitoisuus suureni kohtalaisesti (noin 50 %).

Kun essitalopraamin kanssa annettiin kahdesti vuorokaudessa 400 mg simetidiiniä (kohtalaisen vahva entsyymejä yleisesti estävä lääkeaine), plasman essitalopraamipitoisuus suureni kohtalaisesti (noin 70 %). Varovaisuuteen kehoitetaan essitalopraamin yhteisannossa simetidiinin kanssa. Annosta voidaan joutua muuttamaan.

Varovaisuutta on siis noudatettava essitalopraamin ja CYP2C19:n estäjien (esim. omepratsoli, esomepratsoli, flukonatsoli, fluvoksamiini, lansopratsoli, tiklopediini) tai simetidiinin samanaikaisessa käytössä. Essitalopraamiannosta voidaan joutua pienentämään samanaikaisen hoidon aikana todettujen haittavaikutusten perusteella.

Essitalopraamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Essitalopraami on CYP2D6-entsyymien estäjä. Varovaisuutta suositellaan, silloin kun essitalopraamia annetaan yhdessä sellaisten pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on pieni. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi flekainidi, propafenoni ja metoprololi (sydämen vajaatoiminnan hoidossa) sekä jotkin pääasiassa CYP2D6:n kautta metaboloituvat keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet, esimerkiksi masennuslääkkeet, kuten desipramiini, klomipramiini ja nortriptyliini, tai psykoosilääkkeet, kuten risperidoni, tioridatsiini ja haloperidoli. Annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Kun essitalopraamia annettiin samanaikaisesti desipramiinin tai metoprololin kanssa, näiden kummankin CYP2D6:n substraatin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistui.

In vitro -tutkimusten mukaan essitalopraami saattaa estää vähäisesti myös CYP2C19:ää. Varovaisuutta suositellaan samanaikaisessa käytössä CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Saatavilla olevat kliiniset tiedot raskauden aikaisesta altistuksesta essitalopraamille ovat vähäisiä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Escitalopram Accord kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää raskausaikana, jollei se ole selvästi tarpeen ja silloinkin vasta tarkan riski–hyötyarvioinnin perusteella.

Vastasyntyntä on tarkkailtava, jos äiti on käyttänyt Escitalopram Accord kalvopäällysteisiä tabletteja vielä raskauden loppuvaiheessa, erityisesti viimeisellä raskauskolmanneksella. Hoidon äkillistä lopettamista raskausaikana on vältettävä.

Jos äiti on käyttänyt loppuraskauden aikana SSRI- tai SNRI-lääkkeitä, vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita: hengitysvaikeus, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelu, syömisvaikeus, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, säpsähtely, ärtyisyys, letargia, jatkuva itkuisuus, uneliaisuus ja univaikeudet. Nämä oireet voivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai hoidon lopettamisesta. Useimmiten komplikaatiot alkavat heti tai pian synnytyksen jälkeen (alle vuorokaudessa).

Epidemiologisten tietojen perusteella SSRI-lääkkeiden käyttö raskauden, etenkin loppuraskauden, aikana saattaa suurentaa vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riskiä. Havaittu riski on noin 5 tapausta 1 000 raskautta kohti. Yleisväestössä vastasyntyneen keuhkoverenpainetautia ilmaantuvuus on 1–2 tapausta 1 000 raskautta kohti.

Imetys

Essitalopraami erittyy oletettavasti ihmisen rintamaitoon. Imetystä hoidon aikana ei siten suositella.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten tulokset osoittavat, että sitalopraami saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (ks. kohta 5.3). Joihinkin SSRI-lääkkeisiin liittyneet tapaukset ihmisillä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöiden laatuun on korjaantuva. Vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole toistaiseksi havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka essitalopraamin ei ole osoitettu vaikuttavan älyllisiin toimintoihin eikä psykomotoriseen suorituskykyyn, kaikki psykoaktiiviset lääkevalmisteet saattavat heikentää arviointikykyä tai taitoja. Potilasta on varoitettava, että hoito voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy eniten ensimmäisen ja toisen hoitoviikon aikana, ja tavallisesti ne lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin SSRI-lääkkeiden tunnetut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu myös essitalopraamilla sekä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa että valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa.

Esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin; niitä ei ole korjattu lumelääkkeen suhteen. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($> 10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
|--|-------------------|--|
| Veri ja imukudos | Tuntematon | Trombosytopenia |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | Anafylaktinen reaktio |
| Umpieritys | Tuntematon | Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukainen erityis (SIADH) |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleinen | Ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen, painonnousu |
| | Melko harvinainen | Painonlasku |
| | Tuntematon | Hyponatremia, ruokahaluttomuus ² |
| Psyykkiset haitat | Yleinen | Ahdistuneisuus, levottomuus, poikkeavat unet Molemmat sukupuolet: sukupuolivietin heikkeneminen Naiset: anorgasmia |
| | Melko harvinainen | Hampaiden narskuttelu, agitaatio, hermostuneisuus, paniikkikohtaus, sekavuustila |
| | Harvinainen | Aggressiivisuus, depersonalisaatio, aistiharha |
| | Tuntematon | Mania, itsemurha-ajatukset, itsetuhoisen käyttäytyminen ¹ |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Päänsärky |
| | Yleinen | Unettomuus, uneliaisuus, heitehuimaus, parestesia, vapina |
| | Melko harvinainen | Makuhäiriö, unihäiriö, pyörtyminen |
| | Harvinainen | Serotoniinioreyhtymä |
| | Tuntematon | Dyskinesia, liikehäiriö, konvulsio, psykomotorinen levottomuus / akatisia ² |
| Silmät | Melko harvinainen | Mydriaasi, näköhäiriö |
| Kuulo ja tasapainoelin | Melko harvinainen | Korvien soiminen |
| Sydän | Melko harvinainen | Takykardia |
| | Harvinainen | Bradykardia |
| | Tuntematon | Sydänsähkökäyrässä QT-ajan piteneminen, kammioperäiset rytmihäiriöt, myös kääntyvien kärkien takykardia |
| Verisuonisto | Tuntematon | Ortostaattinen hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yleinen | Sinuiitti, haukottelu |
| | Melko harvinainen | Nenäverenvuoto |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Pahoinvointi |
| | Yleinen | Ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen |
| | Melko harvinainen | Ruoansulatuskanavan verenvuodot (myös peräsuolen verenvuoto) |
| Maksa ja sappi | Tuntematon | Maksatulehdus, maksatutkimusten poikkeavat tulokset |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleinen | Hikoilun lisääntyminen |
| | Melko harvinainen | Urtikaria, hiustenlähtö, ihottuma, kutina |
| | Tuntematon | Ekkymoosi, angioedeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen | Nivelkipu, lihaskipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | Tuntematon | Virtsaumpi |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Yleinen | Miehet: siemensyöksyn häiriö, impotenssi |
| | Melko harvinainen | Naiset: metrorragia, menorragia |

| | | |
|---|-------------------|----------------------------------|
| | Tuntematon | Galaktorrea Miehet: priapismi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Uupumus, kuume |
| | Melko harvinainen | Edeema |

¹ Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu sekä essitalopraamihoidon aikana että heti hoitoa seuraavana aikana (ks. kohta 4.4).

² Näitä tapahtumia on ilmoitettu SSRI-lääkeaineryhmässä.

QT-ajan piteneminen

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on joissakin tapauksissa ilmoitettu QT-ajan pidentymistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä, myös kääntyvien kärkien takykardiaa. Näitä on ilmennyt ensisijaisesti naispotilailla, joilla on hypokalemia tai jo entuudestaan pidentynyt QT-aika tai jokin muu sydänsairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Luokkavaikutukset

Epidemiologiset tutkimukset on tehty pääasiassa vähintään 50-vuotiailla potilailla. Tulosten mukaan luunmurtumien riski suureni potilailla, jotka saivat samanaikaisesti SSRI-lääkkeitä ja trisyklisiä masennuslääkkeitä. Tämän riskin aiheuttavaa mekanismia ei tunneta.

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet

SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käytön lopettaminen (etenkin äkillisesti) aiheuttaa yleensä lopettamisoireita. Yleisimmin ilmoitetut reaktiot ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (myös parestesia ja sähköiskumaiset tuntemukset), unihäiriöt (myös unettomuus ja voimakkaat unet), agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytyks, emotionaalinen epävakaus, ärtyisyys ja näköhäiriöt. Nämä tapahtumat ovat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä ja itsestään lievittyviä, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia. Siksi suositellaan, että kun essitalopraamihoitoa ei enää tarvita, se on lopetettava annosta asteittain pienentämällä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Kliiniset tiedot essitalopraamin yliannostuksesta ovat vähäiset, ja moniin tapauksiin liittyy muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden yliannostus. Suurimmassa osassa tapauksista on ilmoitettu lieviä oireita tai ei lainkaan oireita. Joissakin harvinaisissa tapauksissa pelkän essitalopraamin yliannostuksen on ilmoitettu johtaneen kuolemaan; suurimpaan osaan tapauksista on liittynyt muiden samanaikaisten lääkitysten yliannostus. Mitään vaikeita oireita ei ole ilmennyt, silloin kun pelkän essitalopraamin annos on ollut 400–800 mg.

Oireet

Essitalopraamin ilmoitetuissa yliannostuksissa on todettu oireita, jotka liittyvät pääasiassa keskushermostoon (vaihtelevat heitehuimauksesta, vapinasta ja agitaatiosta harvemmin ilmeneviin serotoniinireseptoriryhmään, konvulsioon ja koomaan), ruoansulatuselimistöön (pahoinvointi/oksentelu) ja verenkiertoelimistöön (hypotensio, takykardia, QT-ajan piteneminen ja rytmihäiriö) ja elektrolyytti- nestetasapainon häiriöihin (hypokalemia, hyponatremia).

Hoito

Mitään spesifistä vasta-ainetta ei ole. Varmista, että hengitystiet ovat avoimet ja pidä ne avoimina. Varmista riittävä happeutumisen ja hengitystoiminta. Mahahuuhtelua ja aktiivihiihien käyttöä on harkittava. Mahahuuhtelu on tehtävä mahdollisimman pian suun kautta oton jälkeen. Sydämen ja peruselintoimintojen tarkkailua suositellaan yhdessä yleisen oirenmukaisen tukihoidon kanssa. EKG-seurantaan kehoitetaan, jos yliannostuksen ottaneella potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai bradyarytmioita; jos potilas käyttää samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai jos hänellä on aineenvaihduntahäiriö, esim. maksan vajaatoiminta.

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, jolla on voimakas affiniteetti serotoniinin kuljettajaproteiinin ensisijaiseen sitoutumiskohtaan. Essitalopraami sitoutuu myös serotoniinin kuljettajaproteiinin allosteriseen sitoutumiskohtaan, mutta affiniteetti siihen on 1 000 kertaa heikompi.

Essitalopraamilla ei ole lainkaan affiniteettia tai vain vähäinen affiniteetti useisiin reseptoreihin, muun muassa 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, dopamiinin D₁- ja D₂-reseptoreihin, α₁-, α₂- ja β-adrenergisiin reseptoreihin, H₁-histamiiniin, kolinergeisiin muskariinireseptoreihin, bentsodiatsepiiniin ja opioidireseptoreihin.

5-HT:n takaisinoton esto on ainut todennäköinen mekanismi, joka selittää essitalopraamin farmakologiset ja kliiniset vaikutukset.

Kliininen teho

Vakavat masennusjaksot

Essitalopraamin teho vakavien masennusjaksojen akuuttihoidossa on osoitettu kolmessa neljästä lyhyestä (8 viikon) lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta. Ne 274 potilasta, jotka olivat vastanneet ensimmäisten 8 viikon avoimessa hoitovaiheessa essitalopraamihoitoon vuorokausiannoksella 10 tai 20 mg, satunnaistettiin jatkamaan joko samalla essitalopraamiannoksella tai lumelääkkeellä pitkässä, pisimmillään 36 viikon relapsin estotutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa relapsiin kulunut aika oli 36 viikon jakson aikana essitalopraamihoitoa jatkaneilla potilailla merkitsevästi pidempi kuin lumelääkettä saaneilla.

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Essitalopraami oli tehokas sosiaalisten tilanteiden pelon hoidossa sekä kolmessa lyhyessä (12 viikon) tutkimuksessa että hoitoon vastanneiden potilaiden 6 kuukauden relapsin estotutkimuksessa. Annosmääritystutkimus, joka kesti 24 viikkoa, osoitti 5, 10 ja 20 mg:n essitalopraamiannoksen tehon.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Essitalopraami oli tehokas kaikissa tehdyissä neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa vuorokausiannoksilla 10 mg ja 20 mg.

Kun kolmen tutkimusasetelmaltaan samankaltaisen tutkimuksen tulokset yhdistettiin, hoitovaste saavutettiin 421 potilaan essitalopraamiryhmässä 47,5 %:lla ja 419:n lumelääkettä saaneen ryhmässä 28,9 %:lla. Vastaavasti remissio todettiin 31,7 %:lla essitalopraamiryhmässä ja 20,8 %:lla lumelääkeryhmässä. Vasteen säilyminen todettiin ensimmäisestä hoitoviikosta lähtien.

Essitalopraamin tehon säilyminen 20 mg:n vuorokausiannoksella osoitettiin 24–76 viikon satunnaistetussa tehon säilymistä koskeneessa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 373 potilaalla oli saavutettu vaste ensimmäisten 12 viikon avoimessa hoidossa.

Pakko-oireinen häiriö

Satunnaistetussa, kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa essitalopraamin vuorokausiannos 20 mg tuotti erilaisen Y-BOCS-kokonaispistemäärän kuin lumelääke 12 viikon jälkeen. 24 viikon jälkeen sekä 10 mg että 20 mg essitalopraamia vuorokaudessa oli tehokkaampi kuin lumelääke.

Tulosten mukaan relapsi estyi essitalopraamin vuorokausiannoksilla 10 mg ja 20 mg niillä potilailla, jotka vastasivat essitalopraamihoitoon 16 viikon avoimessa tutkimusvaiheessa ja jotka otettiin mukaan 24 viikon satunnaistettuun ja lumekontrolloituun kaksoissokkovaiheeseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa terveiden tutkittavien EKG:ssä QT_c-väli (Friderichian korjaus) muuttui lähtötilanteesta 4,3 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 2,2–6,4) annoksella 10 mg/vrk ja 10,7 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 8,6–12,8) supratherapeuttisella annoksella 30 mg/vrk (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen on lähes täydellistä, eikä ruokailu vaikuta siihen. (Toistuvassa annossa enimmäispitoisuus saavutetaan keskimäärin [keskimääräinen T_{max}] 4 tunnissa). Raseemisen sitalopraamin tavoin myös essitalopraamin biologinen hyötyosuus on odotettavasti noin 80 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus (V_{d,β}/F) on suun kautta annon jälkeen noin 12–26 l/kg. Essitalopraami ja sen päämetaboliitit sitoutuvat plasman proteiineihin alle 80-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Essitalopraami metaboloituu maksassa demetyloituneiksi ja didemetyloituneiksi metaboliiteiksi. Nämä molemmat ovat farmakologisesti aktiivisia. Vaihtoehtoisesti tyyppi voi hapettuessaan muodostaa typpioksidimetaboliitin. Sekä kanta-aine että metaboliitit erittyvät osittain glukuronideina. Toistuvassa annossa demetyylimetaboliitin pitoisuus on tavallisesti keskimäärin 28–31 % ja didemetyylimetaboliitin keskimäärin < 5 % essitalopraamin pitoisuudesta. Essitalopraamin biotransformaatio demetyloiduksi metaboliitiksi tapahtuu ensisijaisesti CYP2C19:n välityksellä. Myös CYP3A4- ja CYP2D6-entyymit voivat osallistua biotransformaatioon jossain määrin.

Eliminaatio

Toistuvassa annossa eliminaation puoliintumisaika (t_{1/2β}) on noin 30 tuntia ja suun kautta annossa plasmapuhdistuma (Cl_{oral}) on noin 0,6 l/min. Päämetaboliittien puoliintumisaika on merkittävästi tätä

pidempi. Essitalopraamin ja päämetaboliittien otaksutaan eliminoituvan sekä maksan (metaboliitit) että munuaisten kautta; suurin osa annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan.

Lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1 viikossa. Kun vuorokausiannos on 10 mg, keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus on 50 nmol/l (vaihteluväli 20–125 nmol/l).

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Essitalopraami vaikuttaisi eliminoituvan hitaammin iäkkäillä potilailla kuin nuoremmilla potilailla. Systeeminen altistus (AUC) on noin 50 % suurempi iäkkäillä kuin nuorilla terveillä tutkittavilla (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Potilaissa, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child-Pugh-kriteerit A ja B), essitalopraamin puoliintumisaika oli noin kaksi kertaa pidempi ja altistus noin 60 % suurempi kuin tutkittavilla, joiden maksa toimi normaalisti (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (CL_{cr}) 10–53 ml/min), raseemisen sitalopraamin puoliintumisaika on havaittu pidentyvän ja altistuksen hieman suurenevan. Metaboliittien pitoisuutta plasmassa ei ole tutkittu, mutta ne saattavat olla suurentuneet (ks. kohta 4.2).

Polymorfismi

Essitalopraamin pitoisuus plasmassa on todettu kaksi kertaa suuremmaksi hitailla CYP2C19-metaboloijilla kuin nopeilla metaboloijilla. Merkittävää altistuksen muutosta hitailla CYP2D6-metaboloijilla ei havaittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Essitalopraamilla ei ole tehty kaikkia tavanomaisia prekliinisiä tutkimuksia, koska essitalopraamin ja sitalopraamin profiilit osoitettiin samankaltaisiksi näiden lääkeaineiden vastaavuutta verranneissa toksikokineettisissä ja toksikologisissa rottakokeissa. Näin ollen kaikkien sitalopraamia koskevien tietojen voidaan katsoa koskevan myös essitalopraamia.

Rotilla tehdyissä toksikologisissa vertailututkimuksissa essitalopraami ja sitalopraami aiheuttivat sydäntoksisuutta, myös kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, muutamien hoitoviikkojen jälkeen, kun annostus oli yleistä toksisuutta aiheuttava. Sydäntoksisuus näytti korreloivan plasman huippupitoisuuden kanssa eikä niinkään systeemisen altistuksen (AUC) kanssa. Plasman huippupitoisuus, jolla vaikutuksia ei todettu, oli (8 kertaa) suurempi kuin kliinisessä käytössä saavutettava huippupitoisuus. Sen sijaan essitalopraamin AUC-arvo oli vain 3 tai 4 kertaa suurempi kuin kliinisessä käytössä saavutettava altistus. Sitalopraamin S-enantiomeerin AUC-arvo oli 6 tai 7 kertaa suurempi kuin kliinisessä käytössä saavutettava altistus. Nämä löydökset liittyvät todennäköisesti biogeenisiin amiineihin kohdistuvaan liialliseen vaikutukseen, eli toissijaisiin farmakologisiin vaikutuksiin, jotka vaikuttavat hemodynaamiikkaan (sepelvaltimoiden verenvirtaukseen) ja aiheuttavat iskemiaa. Rottien sydäntoksisuuden tarkka mekanismi ei ole kuitenkaan selvillä. Kliininen kokemus sitalopraamista ja kliinisten tutkimusten kokemus essitalopraamista eivät viittaa siihen, että nämä löydökset korreloisivat kliinisesti keskenään.

Pitkäkestoisen essitalopraami- ja sitalopraamihoidon on todettu suurentavan rotilla joidenkin kudosten, kuten keuhkojen, lisäkivesten ja maksan, fosfolipidisisältöä. Lisäkives- ja maksalöydökset todettiin altistuksilla, jotka olivat samaa luokkaa kuin ihmisellä. Tämä vaikutus korjaantuu, kun hoito

lopetetaan. Useiden kationisten amfiifilisten lääkkeiden on todettu aiheuttavan eläimille fosfolipidien kertymistä (fosfolipidoosi). Ei tiedetä, onko tämä ilmiö merkitsevää merkityksellisyyttä ihmiselle.

Rotilla tehdyssä kehitystoksisuustutkimuksessa havaittiin alkioille toksisia vaikutuksia (sikiöpaino pieni ja luutumisen viivästy korjaantuvasti), kun altistus oli AUC-arvona mitattuna suurempi kuin kliinisessä käytössä saavutettava altistus. Epämuodostumien esiintymistiheyden ei huomattu lisääntyvän. Pre- ja postnataalin tutkimus osoitti, että poikasten eloonjääneisyys rintaruokinnan aikana väheni, silloin kun altistus oli AUC-arvona mitattuna suurempi kuin kliinisessä käytössä saavutettava altistus.

Eläimiä koskevat tulokset ovat osoittaneet, että sitalopraami pienentää hedelmällisyysindeksiä ja raskausindeksiä, vähentää implantaatioiden ja epänormaalien siittiösolujen lukumäärää, silloin kun altistus on selvästi suurempi kuin ihmiselle. Tästä ei ole saatavilla eläimiä koskevia tuloksia essitalopraamin osalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (PH 101) (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Hypromelloosi E-15 (E464)

Talkki (E553b)

Kolloidinen, vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi E-5 (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVdC-ALU-läpipainopakkaus, jossa on kirkas PVC/PE/PVDC-kalvo (250/25/90) ja pelkästä alumiinista valmistettu folio (25 mikronia).

ALU/ALU-läpipainopakkaus, jonka kansiosa on karkaistusta alumiiniseoksesta tehtyä paksua, himmeäpintaista foliota ja muottiosa kylmämuovattua kolmoislaminoitua kalvoa.

HDPE-pullo (40 cm³) on läpikuultamaton säiliö, jossa on suuri, pyöreä suuaukko ja valkoinen läpikuultamaton turvasuljin, jonka sisällä on pehmuste ja sisäpinnassa induktiitiiviste.

Escitalopram Accord kalvopäällysteisten tablettien saatavilla olevat pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset, joissa on

- 14 tablettia (1 läpipainopakkaus, jossa on 14 tablettia)
- 28 tablettia (2 läpipainopakkausta, joista kussakin on 14 tablettia)
- 56 tablettia (4 läpipainopakkausta, joista kussakin on 14 tablettia)
- 98 tablettia (7 läpipainopakkausta, joista kussakin on 14 tablettia)

HDPE-tölkki, jossa on 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr.:10 mg: 32261

MT nr.:20 mg: 32262

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.07.2019