

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1 BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESMAX® 20 mg Film Kaplı Tablet

### 2 KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film kaplı tablet 20 mg essitalopram (oksalat olarak) içerir.

**Yardımcı maddeler:** Yardımcı maddelerin listesi için bkz. Bölüm 6.1

### 3 FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet  
Oval , beyaz, çentikli.

Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

### 4 KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

20 mg'ın üzerindeki günlük dozlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

##### Majör depresif durumlar

Günde bir kez 10 mg olarak alınır. Bireysel hasta cevabına göre, doz günde maksimum 20 mg'a çıkarılabilir.

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

##### Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu

Günlük 10 mg'lık doza geçilmeden önce, ilk hafta günde 5 mg'lık başlangıç dozu tavsiye edilir.

Doz daha sonra, alınacak bireysel hasta cevabına göre, günde maksimum 20 mg'a çıkarılabilir.

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

### Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi)

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

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

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

Bu tedavi, kognitif davranışçı terapi ile karşılaştırılma incelenmemiştir. İlaçla tedavi, genel tedavi stratejinin bir parçasıdır.

### Yaygın anksiyete bozukluğu

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

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

### Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)

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

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

Tedaviden sađlanan faydalar ve doz düzenli aralıklarla tekrar deđerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

**Uygulama şekli:**

Esmax<sup>®</sup> günde tek doz olarak, besinlerle birlikte veya öğün aralarında kullanılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği**

Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Ciddi böbrek yetmezliği olan ( $CL_{CR} < 30$  ml/dakika) hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

**Karaciğer yetmezliği**

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilk iki hafta için başlangıç dozu olarak 5 mg uygulanması önerilir. Bireysel yanıtı göre doz günde 10 mg'a yükseltilebilir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda, özellikle dikkatli doz titrasyonu önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı)**

Esmax<sup>®</sup> çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

**Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü)**

Başlangıç tedavisinde, tavsiye edilen dozun yarısı ve devamında da daha düşük maksimum doz uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Esmax<sup>®</sup>'ın yaşlı hastalarda sosyal anksiyete bozukluğundaki etkililiği araştırılmamıştır.

**CYP2C19 yönünden zayıf metabolize edici olan hastalar:**

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

**Tedavi sonlandırıldığında görülen kesilme belirtileri**

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

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Essitaloprama veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

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

Essitalopramın reversibl MAO-A inhibitörleriyle (örn. moklobemid) veya reversibl non-selektif MAO-inhibitörü linezolid ile birlikte kombine kullanılması serotonin sendromuna neden olma riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Pimozid ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri :

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

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle, özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakından izlenmesi gereklidir.

#### Cocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda kullanımı

Esmax<sup>®</sup>, çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda antidepresanlar ile tedavi edilen çocuklar ve adolesanlar, plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında intiharla ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (çoğunlukla saldırganlık, zıtlasma davranışı ve sınırlılık) daha sık gözlenmiştir.

Klinik bir gereksinime dayanarak yine de tedavi etme kararı alınır, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkmasına karşı dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, çocuklar ve adolesanlar için büyüme, olgunlaşma, kognitif ve davranışsal gelişim ile ilgili uzun dönemli güvenlilik verisi bulunmamaktadır.

#### Paradoksikal anksiyete

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

#### Nöbetler

Nöbet görülen bütün hastalarda ilaç kesilmelidir. Stabil olmayan epilepsili hastalara SSRI verilmemelidir ve kontrollü epilepsili hastalar ise dikkatle izlenmelidir. Nöbet sıklığında artış görülürse SSRI kesilmelidir.

#### Mani

Geçmişinde mani/hipomani olan hastalarda SSRI'lar dikkatle kullanılmalıdır. Hasta manik faza girerse SSRI kesilmelidir.

#### Diyabet

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

#### İntihar/intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme

Depresyon, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu risk anamlı bir iyileşme oluşuncaya kadar devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha fazla sürede bir düzelme

oluşmayabileceği için hastalar bir düzelme oluşuncaya kadar yakından izlenmelidir. Genel klinik tecrübeye göre iyileşmenin erken evrelerinde intihar riski artabilir.

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

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

Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda, antidepresanlara ilişkin yapılan, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışı riskinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, antidepresan alanlarda arttığını göstermiştir. Yüksek risk taşıyan hastalar, özellikle tedavinin erken evrelerinde ve doz değişikliklerini izleyen dönemlerde yakından izlenmelidir.

Hastalar (ve hasta ile ilgilenenler), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve davranışlarda olağan dışı değişiklikler ortaya çıkmasına karşı hastanın izlenmesi gerektiği konusunda ve bu semptomlar ortaya çıktığında hemen doktor çağırılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

#### Akatizi/psikomotor huzursuzluk

SSRI/SNRI kullanımı, akatizi gelişimi (subjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntılı huzursuzluk ile karakterize ve çoğu kez oturamama veya hareketsiz duramama ile eslik eden hareket etme ihtiyacı) ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftası içinde oluşmaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, dozun artırılması zararlı olabilir.

#### Hiponatremi

Tedavi sonlandırılınca genellikle sona eren ve muhtemelen Uygun Olmayan Antidiüretik Hormon Salgılayıcı (SIADH) sebebiyle, SSRI kullanımının ender olarak hiponatremi oluşturduğu bildirilmiştir. Yaşlı hastalar, sirozu olanlar veya birlikte hiponatremi oluşturduğu bilinen ilaçlar kullanmakta olan hastalar gibi risk altında olanlarda SSRI'lar dikkatle kullanılmalıdır.

#### Kanama

SSRI'lar ile tedavide ekimoz, purpura gibi yüzeysel kanama bozuklukları rapor edilmiştir. Özellikle oral antikoagülanlar ve platelet fonksiyonunu etkilediği bilinen bazı ilaçlarla (örneğin; atipik antipsikotikler ve fenotiyazin, trisiklik antidepresanların çoğu, asetilsalisilikasit ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), tiklopidin ve dipiridamol) birlikte SSRI kullanan veya kanama eğilimi olduğu bilinen hastalar tarafından kullanılması konusunda özenli olunmalıdır.

#### Elektrokonvülf tedavi (EKT)

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

### Serotonin sendromu

Sumatriptan veya diğer triptanlar, tramadol ve triptofan gibi serotonerjik etkili ilaçlarla birlikte essitalopram kullanımında dikkatli olunmalıdır. SSRI'larla birlikte serotonerjik ilaç kullanan hastalarda serotonin sendromu ender olarak rapor edilmiştir. Ajitasyon, tremor, miyokloni ve hipertermi gibi semptomların birlikte oluşumu bu durumun gelişimine işaret edebilir. Böyle durumlarda, SSRI ve serotonerjik ilaç derhal kesilmeli ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

### St. John's Wort

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

### Tedavi sonlandırıldığında görülen kesilme belirtileri

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

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

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

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

### Koroner kalp hastalığı

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

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

### **Farmakodinamik etkileşimleri**

#### Kontrendike kombinasyonlar:

##### *Irreversibl non-selektif MAOI'ler*

Non-selektif irreversibl MAOI ile birlikte SSRI kullanan hastalarda ve SSRI tedavisine son verdikten hemen sonra MAOI tedavisine başlayan vakalarda ciddi reaksiyonlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3). Bazı hastalarda serotonin sendromu gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Essitalopramın non-selektif irreversibl

MAOI'ler ile beraber kullanımı kontrendikedir. Essitalopram irreversibl MAOI tedavisi kesildikten 14 gün sonra kullanılmaya başlanabilir. Bir non-selektif irreversibl MAOI ile tedaviye başlanmadan en az 7 gün önce essitalopram tedavisine son verilmiş olmalıdır.

*Reversibl, selektif MAO-A inhibitörü (moklobemid)*

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

*Reversibl, non-selektif MAO inhibitörü (linezolid)*

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

*Irrevesibl, selektif MAO-B inhibitörü (selejilin)*

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

Essitalopramın pimozid ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

**Kullanımı önlem gerektiren kombinasyonlar:**

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI), Selektif Serotonin/Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI) grubu ilaçların, migren bas ağrısı olanlarda, 5-Hidroksitriptamin reseptör agonisti ile birlikte kullanımı serotonerjik sendroma neden olabilir.

*Serotonerjik ilaçlar*

Serotonerjik ilaçlarla (örneğin tramadol, sumatriptan ve diğer triptanlar) birlikte kullanımı serotonin sendromuna yol açabilir.

*Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar*

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

*Lityum, triptofan*

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

*St. John's Wort*

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

### **Kanama**

Essitalopram ile oral antikoagülanlar birlikte verildiğinde antikoagülan etkide değişiklik görülebilir. Essitalopram tedavisi başlatılan ve kesilen hastalardan oral Antikoagülan kullananlarda, dikkatli olarak koagülasyon izlemi gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

### **Alkol**

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

### **Farmakokinetik etkileşimleri**

#### **Diğer ilaçların essitalopram farmakokinetiği üzerindeki etkisi**

Essitalopram metabolizması genellikle CYP2C19 ile gerçekleşir. CYP3A4 ve CYP2D6 da bir dereceye kadar metabolizmaya katkıda bulunur. Esas metabolit olan demetillenmiş essitalopramın (S-DCT) metabolize olmasının ise kısmen CYP2D6 tarafından katalize edildiği düşünülmektedir.

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

Essitalopramın 400 mg günde çift doz simetidin ile (orta derecede potent genel enzim inhibitörü) beraber kullanımı, essitalopramın plazma konsantrasyonlarında orta derecede (yaklaşık % 70) artışa neden olmuştur. Bu sebeple, CYP2C19 inhibitörleriyle (omeprazol, esomeprazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) veya simetidin ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Beraber kullanım sırasında istenmeyen etkilerin izlenmesine bağlı olarak essitalopram dozunda azaltma yapmak gerekebilir.

#### **Essitalopramın diğer ilaçların farmakokinetiği üzerine etkisi**

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

Desipramin veya metoprolol ile birlikte kullanımı, her iki CYP2D6 substratının plazma düzeyini iki katına çıkarmıştır.

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

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi 'C' dir.

#### **Gebelik dönemi**

Essitalopramın gebelik dönemindeki kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri mevcuttur. Essitalopram ile sıçanlarda yapılan üreme toksisite çalışmalarında, embriyo-fetotoksik



etkiler görülmüştür fakat malformasyon insidansında bir artış görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Esmax® kesinlikle gerekli değilse ve risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmeden hamilelerde kullanılmamalıdır.

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

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

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) grubu ilaçların hamilelik süresince alımında, yeni doğanda potansiyel dirençli pulmoner hipertansiyon riski bulunmaktadır.

#### **Laktasyon dönemi**

Essitalopramın anne sütüne geçmesi beklenir.  
Tedavi sırasında emzirme önerilmez.

#### **4.7 Araba ve makina kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Daha sıklıkla tedavinin ilk bir veya iki haftalık bölümünde karşılaşılan advers etkiler genellikle tedavinin devam eden dönemlerinde şiddet ve sıklık açısından azalma gösterir. SSRI'ların bilinen istenmeyen yan etkileri ve ayrıca plasebo kontrollü klinik çalışmalarda essitalopram için bildirilen veya spontan olarak bildirilen pazarlama sonrası olaylar aşağıda sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir:

Sıklıklar klinik çalışmalardan alınmaktadır; plasebo kontrollü değildir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $\square 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10000$ ) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
<b>Tetkikler</b>		Kilo artışı	Kilo kaybı		Anormal karaciğer fonksiyon testi
<b>Kardiyak bozukluklar</b>			Taşikardi	Bradikardi	
<b>Kan ve lenf sistemi bozuklukları</b>					Trombositopeni
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>		Uykusuzluk, uyuklama hali, sersemlik hali, parestezi, tremor	Tat alma bozukluğu, uyku bozukluğu, senkop	Serotonin sendromu	Diskinezi, hareket bozukluğu, konvülsiyon
<b>Göz bozuklukları</b>			Midriyazis, görme bozukluğu		
<b>Kulak ve iç kulak bozuklukları</b>			Çınlama		
<b>Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal bozukluklar</b>		Sinüzit, esneme	Burun kanaması		
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>	Bulantı	Diyare, konstipasyon, kusma, ağız kuruluğu	Gastrointestinal kanama (rektal kanama dahil)		
<b>Böbrek ve idrar yolu bozuklukları</b>					İdrar retansiyonu
<b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>		Terleme artışı	Ürtiker, alopesi, kızamıklık, kaşıntı		Ekimoz, anjiyoödem
<b>Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları</b>		Artralji, miyalji			
<b>Endokrin bozuklukları</b>					Uygun olmayan ADH (antidiüretik hormon) salgısı
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>		İştah azalması, iştah artışı			Hiponatremi
<b>Vasküler bozukluklar</b>					Ortostatik hipotansiyon
<b>Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar</b>		Yorgunluk, yüksek ateş	Ödem		
<b>Bağışıklık sistemi</b>				Anafilaktik	

<b>bozuklukları</b>				reaksiyon	
<b>Hepato-bilier bozukluklar</b>					Hepatit
<b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b>		Erkek: ejakülasyon bozukluğu, impotans	Kadın: metroraji, menoraji		Kadın: Galaktore Erkek: priapizm
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b>		Anksiyete, huzursuzluk, anormal rüyalar Kadın ve erkek: libido azalması Kadın: Anorgazmi	Bruksizm, ajitasyon, sınırlılık hali, panik atak, konfüzyonel durum	Agresyon, depersonalizasyon, halüsinasyon	Mani, intihar düşüncesi, intihar davranışı <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Essitalopram ile tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra, intihar düşüncesi ve intihar davranışı sergileyen vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

SSRI terapötik sınıfı için rapor edilen advers olaylar: psikomotor huzursuzluk/akatizi (bkz. Bölüm 4.4) ve anoreksi.

Pazarlama sonrası dönemde çoğunlukla önceden kardiyak hastalığı olan hastalarda QT uzamasına ilişkin vakalar bildirilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

#### Tedavi kesildiğinde görülen kesilme belirtileri

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

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### Toksisite

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

##### Semptomlar

Bildirilen essitalopram doz aşımında görülen semptomlar çoğunlukla merkezi sinir sistemi (sersemlik hali, tremor ve ajitasyondan nadiren görülen serotonin sendromu vakaları, konvülsiyon ve komaya kadar gidebilen), gastrointestinal siste

(bulantı/kusma), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, tasikardi, QT uzaması ve aritmi) ve elektrolit/sıvı dengesi (hipokalemi, hiponatremi) ile ilişkilidir.

#### Tedavi

Spesifik bir antidotu mevcut değildir. Havayolu açık tutulmalı ve hastanın uygun düzeyde oksijen alarak solunum işlevlerini yerine getirmesi sağlanmalıdır. Oral alımından sonra olası en kısa zaman içerisinde gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması yapılmalıdır. Genel semptomatik destek tedavisinin uygulandığı süre boyunca kardiyak ve yaşamsal belirtiler izlenmelidir.

## **5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: antidepresan, selektif serotonin geri alım inhibitörü.

ATC kodu: N06AB10

#### Etki mekanizması

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

Essitalopramın; aralarında 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopamin (DA) D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörleri ile  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -, b- adrenoseptörleri, histamin H<sub>1</sub>, muskarin kolinerjik, benzodiazepin ve opioid reseptörlerin de bulunduğu bir grup reseptöre afinitesi azdır veya hiç yoktur.

Serotonin geri alımının inhibisyonu, essitalopramın farmakolojik ve klinik etkilerini açıklayan tek mekanizmadır.

#### Klinik etkililik

##### *Majör Depresif Epizod*

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

Uzun dönem relaps önleme çalışmasında günde 10 mg veya 20 mg essitalopram ile açık etiketli tedavinin ilk 8 haftasında cevap vermiş olan 274 hasta, 36 haftaya kadar essitalopram ile aynı dozda veya plasebo ile devam etmek üzere randomize edilmiştir. Bu çalışmada essitalopram alan hastalar sonraki 36 haftada plasebo alanlarla karşılaştırıldığında relapsa kadar belirgin olarak daha uzun zaman geçirdikleri görülmüştür.

##### *Sosyal Anksiyete Bozukluğu*

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

### *Yaygın Anksiyete Bozukluğu*

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

Benzer dizaynda yapılmış üç çalışmadan elde edilen verilerde; essitalopram verilen 421 hasta ve plasebo verilen 419 hastada tedaviye cevap verenlerin oranı sırasıyla, %47,5 ve %28.9 ve remisyona girenlerin oranı %37.1 ve %20.8'dir. Essitalopramla sürekli etki 1. haftadan itibaren görülmüştür.

Günde 20 mg essitalopramın etkililiğinin devamı, 24-76 haftalık, randomize, idame-etkililik çalışmasında, ilk 12 haftalık açık etiket tedaviye cevap veren 373 hastada gösterilmiştir.

### *Obsesif Kompulsif Bozukluk*

Randomize, çift kör bir klinik çalışmada 20 mg/gün essitalopram 12 hafta sonunda Y-BOCS toplam skoru ile plasebodan ayrılmıştır. 24 hafta sonunda, 10 ve 20mg/gün essitalopram plasebo ile karşılaştırıldığında daha üstündür.

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Emilim tama yakın olup, besin alımından bağımsızdır. Çoklu doz sonrası maksimum plazma konsantrasyona ulaşma süresi ortalama (ortalama Tmaks) 4 saattir.

Rasemik sitalopramda olduğu gibi essitalopramın da mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 80'dir.

#### Dağılım:

Oral alım sonrası görünür dağılım hacmi (Vd,b/F) yaklaşık 12-26 L/kg'dir. Essitalopramın ve ana metabolitlerinin proteine bağlanma oranı % 80'in altındadır.

#### Biyotransformasyon:

Essitalopram karaciğerde, demetile ve didemetile metabolitlerine metabolize olur. Her iki metabolit de farmakolojik olarak aktiftir. Alternatif olarak, azot oksitlenerek N-oksit metaboliti oluşabilir. Ana ilaç ve metabolitleri kısmen glükuronidler olarak atılır. Çoklu doz sonrası, demetil ve didemetil metabolitlerin ortalama konsantrasyonları essitalopram konsantrasyonunun sırasıyla % 28-31 ve < % 5'idir. Essitalopramın demetile metabolite biyotransformasyonu öncelikle CYP2C19 tarafından yapılır. CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinin de bir miktar katkısı mümkündür.

#### Eliminasyon:

Çoklu doz sonrası eliminasyon yarılanma ömrü (t1/2b) yaklaşık 30 saattir ve oral plazma klerensi (Cloral) yaklaşık 0.6 L/dakikadır. Majör metabolitler belirgin olarak daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Essitalopram ve majör metabolitlerin karaciger

(metabolik) ve böbrek yollarıyla elimine edildiği düşünülür, dozun büyük kısmı idrarda metabolitler şeklinde atılır.

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaşlı hastalar (65 yaş üstü):

Essitalopram yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha yavaş elimine edilir. Sistemik maruz kalma oranı (AUC), genç hastalara göre yaşlı hastalarda yaklaşık % 50 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).

##### Karaciğer yetmezliği:

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

##### Böbrek yetmezliği:

Rasemik sitalopramla, böbrek yetmezliği olan hastalarda (CLcr 10-53 ml/dakika) daha uzun yarılanma ömrü ve maruz kalma oranında hafif artış gözlenmiştir. Metabolitlerin plazma konsantrasyonları incelenmemiştir ancak artış gösterebilir (bkz. Bölüm 4.2).

##### Polimorfizm:

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

#### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Essitalopram ve sitalopram ile sıçanlarda yürütülen birbirine bağlı toksikokinetik ve toksikolojik çalışmalar benzer bir profil gösterdiğinden, essitalopram ile konvansiyonel tam bir dizi prelinik çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, tüm sitalopram bilgileri essitaloprama yansıtılabilir.

Sıçanlardaki karşılaştırmalı toksikolojik çalışmalarda, tedaviden birkaç hafta sonra, genel toksisiteye yol açan dozlar kullanılırken essitalopram ve sitalopram konjestif kalp yetmezliği içeren kardiyak toksisiteye neden olmuştur. Kardiyotoksitenin sistemik maruziyetten (AUC) çok, plazma doruk konsantrasyonları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Essitalopram için AUC değeri klinik kullanıma mahsus dozlardan sadece 3-4 kat fazla iken, etkinin gözlenmediği seviyedeki pik plazma konsantrasyonları, klinik kullanıma mahsus dozlardan (8 kat) daha fazladır. S-enantiyomeri için sitalopram AUC değerleri, klinik kullanıma mahsus dozlardan 6-7 kat daha fazladır. Bulgular muhtemelen, örneğin ikincilden birincil farmakolojik etkiye doğru biyojenik aminler üzerindeki hemodinamik etkilerle (koroner akımda azalma) ve iskemi ile sonuçlanan aşırı etki ile ilişkilidir. Fakat, sıçanlardaki kardiyotoksik mekanizma tam

olarak net değildir. Sitalopramdan elde edilen klinik deneyim ve essitalopram ile ilgili veriler bu bulguların klinik önemi olduğunu göstermez.

Essitalopram ve sitalopram ile sıçanlarda uzun dönem tedaviden sonra artan fosfolipit içeriği akciğer, epididimis ve karaciğer gibi bazı dokularda gözlenmiştir. Epididimis ve karaciğerde bulunanlar insandakine benzer görülmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra etki geri dönüşlüdür. Hayvanlarda fosfolipit birikmesinin (fosfolipidozis), birçok katyonik amfifilik ilaç ile ilgili olduğu gözlenmiştir. Bu olayın insanlar açısından taşıdığı önem bilinmemektedir.

Sıçanlar üzerinde yapılan gelişimsel toksisite çalışmaları sırasında klinik kullanıma mahsus dozların üzerine çıkıldığında (AUC cinsinden dikkate alındığında) embriyotoksik etkiler (düşük fetüs ağırlığı ve geriye dönüşebilir ossifikasyon gecikmesi) gözlenmiştir. Malformasyon sıklığında artış kaydedilmemiştir. Bir preve postnatal çalışma, laktasyon döneminde klinik kullanıma mahsus dozların üzerine çıkıldığında (AUC cinsinden dikkate alındığında) yaşam süresinde azalma göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Avicel PH 102  
Talk  
Aerosil 200Acdisol  
Magnesium stearate  
Opadry Y-1-7000

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, PVC/PE/PVDC-Alüminyum blister ambalajda 28, 56 ve 84 film tablet

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7 RUHSAT SAHİBİ**

ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.

Eski Büyükdere Caddesi

Dilaver Sok. No:4

34418 Oto Sanayi- 4. Levent /İSTANBUL

**8 RUHSAT NUMARASI**

218/78

**9 İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.04.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

**10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**