

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEVPRAM® 5 mg film tablet

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir tablet 5 mg Essitaloprama eşdeğer 6,4225 mg essitalopram oksalat içerir.

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

### 3.FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, bir yüzü çentikli, bikonveks film tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1.Terapötik endikasyonlar

Majör depresif durumlar,

Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu,

Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi),

Yaygın anksiyete bozukluğu,

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tedavilerinde kullanılır.

#### 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

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

20 mg'ın üzerindeki günlük dozlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır.

65 yaş altındaki erişkinlerde maksimum doz 20 mg/gün olarak aynı şekilde kalmaktadır.

##### Majör depresif durumlar

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

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

##### Agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu

Günlük 10 mg'lık doza geçilmeden önce, ilk hafta günde 5 mg'lık başlangıç dozu tavsiye edilir. Doz daha sonra, alınacak bireysel hasta cevabına göre, günde maksimum 20 mg'a çıkarılabilir.

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

### Sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi)

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

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

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

Bu tedavi, kognitif davranışsal terapi ile karşılaştırmalı olarak incelenmemiştir. İlaçla tedavi, genel tedavi stratejisinin bir parçasıdır.

### Yaygın anksiyete bozukluğu

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

Tedaviye cevap veren hastalarda, uzun dönemli tedavi (20 mg/gün) en az 6 aylık çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Tedaviden sağlanan faydalar ve doz düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

### Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB)

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

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

Tedaviden sağlanan faydalar ve doz düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

### **Uygulama şekli:**

SEVPRAM® günde tek doz olarak, besinlerle birlikte veya öğün aralarında kullanılabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği**

Hafif veya orta dereceli böbrek işlev bozukluğu olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Böbrek işlevi ciddi olarak azalmış ( $CL_{CR} < 30$  ml / dakika) hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

### **Karaciğer yetmezliği**

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavinin ilk iki haftası için başlangıç dozu olarak 5 mg uygulanması önerilir. Bireysel hasta cevabına göre doz günde 10 mg'a yükseltilebilir. Karaciğer işlevi ciddi olarak azalmış hastalarda, özellikle dikkatli doz titrasyonu önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

### **Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı)**

SEVPRAM® çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### **Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü)**

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

SEVPRAM®'ın yaşlı hastalarda sosyal anksiyete bozukluğundaki etkililiği araştırılmamıştır. 65 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda essitalopram maksimum dozu 10 mg/gün'e düşürülmüştür.

### 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 azaltılmasını ve tedavinin kesilmesini takiben tolere edilemeyen semptomlar oluşursa, bu durumda, daha önce reçete edilen doza yeniden başlanması göz önünde bulundurulmalıdır. Sonrasında doktor dozu azaltmaya kademeli, ancak daha yavaş olarak, devam edebilir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya yardımcı maddelerinden herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Non-selektif irreversibl monoamin oksidaz 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 nonselektif MAO-inhibitörü linezolid ile birlikte kombine kullanılması serotonin sendromuna neden olma riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Essilatopram QT uzaması olduğu bilinen hastalarda ya da konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda kontrendikedir.

Essitalopram QT aralığını uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünlerle kullanımı kontrendikedir. Pimozid ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

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

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

##### Çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda kullanımı

SEVPRAM® , 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 sinirlilik) 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 tedavisinin başında, artan anksiyete semptomları sergileyebilir. Bu paradoksikal reaksiyon, tedaviye başlanmasından itibaren ilk iki hafta içinde çoğunlukla kaybolur. Olası anksiyojenik etkileri azaltmak için düşük başlangıç dozu önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

##### Nöbetler

Eğer hasta ilk kez nöbet geçirirse veya daha önce epilepsi tanısı olan hastalarda nöbet sıklığında artış varsa, essitalopram kesilmelidir. Stabil olmayan epilepsili hastalara SSRI verilmemelidir. Epilepsisi kontrol altında olan hastalar ise yakından izlenmelidir.

##### Mani

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

Antidepresan ilaçların özellikle çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşüncesi 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 yakinen izlenmesi gereklidir. SEVPRAM® , 18 yaş ve üzeri hastalarda majör depresif durumlar, agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi), yaygın anksiyete bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavilerinde endikedir. SEVPRAM® çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmamalıdır. SEVPRAM®'ın yaşlı hastalarda sosyal anksiyete bozukluğundaki etkililiği araştırılmamıştır.

Depresyon, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu risk anlamlı bir iyileşme oluşuncaya kadar devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha fazla sürede bir düzelme oluşmayabileceği için hastalar bir düzelme oluşuncaya kadar yakından izlenmelidir. Genel klinik tecrübeye göre iyileşmenin erken evrelerinde intihar riski artabilir.

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

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

Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda, antidepresanlara ilişkin yapılan, plasebo kontrollü bir meta-analiz çalışması, 25 yaşın altındaki hastalarda plasebo ile kıyaslandığında antidepresanlarla intihar davranışı riskinde bir artış olduğunu göstermiştir. Yüksek risk taşıyanlar başta olmak üzere tüm hastalar, özellikle tedavinin erken evrelerinde ve doz değişikliklerini izleyen dönemlerde yakından izlenmelidir. Hastalar (ve hasta ile ilgilenenler), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve davranışlarda olağan dışı değişiklikler ortaya çıkmasına karşı hastanın izlenmesi gerektiği konusunda ve bu semptomlar ortaya çıktığında derhal doktora başvurulması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

### Akatizi/psikomotor huzursuzluk

SSRI/Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü (SNRI) kullanımı, akatizi (subjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntılı huzursuzluk ile karakterize ve çoğu kez oturamama veya hareketsiz

duramama) gelişimine neden olabilir. Bu durum çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftası içinde oluşmaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, dozun arttırılması zararlı olabilir.

### Hiponatremi

Muhtemelen uygunsuz antidiüretik hormon salgılanmasına bağlı hiponatremi, SSRI kullanımıyla seyrek olarak bildirilmiştir. Bu durum genellikle tedavinin kesilmesinden sonra sona erer. Yaşlı hastalar, sirozu olanlar veya birlikte hiponatremi oluşturduğu bilinen ilaçlar kullanmakta olan hastalar gibi risk altında olanlarda SSRI'lar dikkatle kullanılmalıdır.

### Kanama

SSRI'lar ile 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 non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID), tiklopidin ve dipiridamol) birlikte SSRI kullanan ve kanama eğilimi olduğu bilinen hastalar tarafından kullanılması konusunda dikkatli olunmalıdır.

### Elektrokonvülfiz tedavi (EKT)

SSRI'lar ile EKT'nin birlikte uygulanmasına ilişkin yayınlanmış klinik deney sınırlı olduğundan dikkatli 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 seyrek olarak rapor edilmiştir. Ajitasyon, tremor, miyokloni ve hipertermi gibi semptomların birlikte oluşumu bu durumun gelişimine işaret edebilir. Böyle durumlarda, SSRI ve serotonerjik ilaç derhal kesilmeli ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

### St. John's Wort

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

### Tedavi sonlandırıldığında görülen kesilme belirtileri

Tedavi kesildiğinde görülen belirtiler, özellikle tedavi aniden kesilmişse sıktır (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda tedavinin kesilmesiyle görülen istenmeyen 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, duyuusal bozukluklar (parestezi ve elektrik şok hissi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpasyon, duygusal instabilite,

irritabilite 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 özelliindedir 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”).

### Cinsel işlev bozukluğu

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI’lar)/ serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI’lar) cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SSRI/ SNRI’ın kesilmesine rağmen semptomların devam ettiği uzun süreli cinsel işlev bozukluğu raporları vardır.

### Koroner kalp hastalığı

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

### QT aralığı uzaması

Essitalopram doza-bağımlı QT intervali uzamasıyla ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde ağırlıklı olarak kadın hastalarda, hipokalemi olanlarda ya da önceden QT uzaması veya başka kardiyak hastalıkları olanlarda, QT aralığı uzaması ve Torsades de Pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi bildirimleri olmuştur (bkz. bölüm 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ve 5.1).

Torsades de Pointes geliştirme riski yüksek olan hastalarda, örneğin konjestif kalp yetmezliği olanlar, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü olanlar, bradiaritmileri olanlar ya da eş zamanlı hastalık veya ilaç kullanımı nedeniyle hipokalemi ya da hipomagnezemiye yatkınlığı olanlarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Belirgin bradikardisi olan hastalarda veya yakın zamanda akut miyokart enfarktüsü geçirmiş veya kompanse olmayan kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Hipokalemi veya hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları malign aritmi riskini artırır. Essitalopram ile tedaviye başlamadan önce bunların düzeltilmesi gereklidir.

Stabil kardiyak hastalığı olan hastalar tedavi ediliyorsa, tedaviye başlamadan önce elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Eğer essitalopram ile tedavi sırasında kardiyak aritmi oluşursa, tedavi sonlandırılmalıdır ve EKG uygulanmalıdır.

#### Yeni doğanda inatçı pulmoner hipertansiyon riski

Epidemiyolojik veriler, hamilelikte, özellikle de hamileliğin geç dönemlerinde SSRI kullanılmasının yeni doğanda inatçı pulmoner hipertansiyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

#### Dar açılı glokom

Essitalopramın da dahil olduğu SSRI'lar göz bebeğinin boyutuna etki ederek midriyazise sebep olabilir. Bu midriyatik etki göz açısını daraltma potansiyeline sahip olup özellikle yatkınlığı olan hastalarda göz içi basıncının artmasına ve dar açılı glokoma sebep olur. Bu nedenle essitalopram dar açılı glokomu olan hastalarda ya da glokom geçmişi olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

#### **Farmakodinamik etkileşimler**

##### 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-inhibitörüdür 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.

### *QT aralığı uzaması*

Essitalopram ve QT aralığını uzatan diğer tıbbi ürünler arasında farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar yapılmamıştır. Essitalopram ve bu ilaçların ilave etkileri dışlanamamaktadır. Bu nedenle, essitalopramın Sınıf IA ve III antiaritmikler, antipsikotikler (ör: fentiyazin türevleri, pimozid, haloperidol), trisiklik antidepresanlar, bazı antimikrobiyal ajanlar (ör: sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin IV, pentamidin, anti-sıtma ilaçları özellikle halofantrin), bazı antihistaminikler (astemizol, mizolastin) gibi QT aralığını uzatan tıbbi ürünler ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.

### Kullanımı önlem gerektiren kombinasyonlar:

#### *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). Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAID) birlikte kullanılması kanama eğilimini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

### *Alkol*

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

### *Hipokalemi/hipomagnezemiye sebep olan tıbbi ürünler*

Maligen aritmi riskini arttırdığından dolayı hipokalemi/hipomagnezemiye sebep olan tıbbi ürünlerle birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### **Farmakokinetik etkileşimleri**

#### Diğer ilaçların essitalopram farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Essitalopram metabolizması genellikle CYP2C19 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. Essitalopram, simetidin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması tavsiye edilir. Doz ayarlaması gerekebilir.

Bu sebeple, CYP2C19 inhibitörleriyle (omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) veya simetidin ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Beraber kullanım sırasında istenmeyen etkilerin izlenmesine bağlı olarak essitalopram dozunda azaltma yapmak gerekebilir.

#### 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.

#### **Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

SEVPRAM®'ın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanların tedavisinde kullanılmaması gerektiğinden, herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi 'C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Essitalopramın çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri mevcuttur.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesinin olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). SEVPRAM® kesinlikle gerekli değilse ve risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmeden hamilelerde kullanılmamalıdır.

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

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

Epidemiyolojik veriler, hamilelikte, özellikle de hamileliğin geç dönemlerinde SSRI kullanılması yeni doğanda inatçı pulmoner hipertansiyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Gözlenen risk yaklaşık olarak 1000 hamilelikte 5 vaka şeklinde bulunmuştur. Genel popülasyonda bu değer, her 1000 hamilelik başına 1-2 vakadır.

##### **Laktasyon dönemi**

Essitalopramın anne sütüne geçmesi beklenir.

Tedavi sırasında emzirme önerilmez.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvan verileri sitalopramın sperm kalitesini etkilediğini göstermiştir (bkz. Bölüm5.3). SSRI'lar ile olan insan vaka raporları sperm kalitesindeki etkilerin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerindeki etkisine ait veri yoktur.

## **4.7. Araç ve makine 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 uyarılmalıdır.

## **4.8.İstenmeyen etkiler**

Advers etkiler en sık 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 řu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın (<1/10); yaygın (<1/100, >1/10); yaygın olmayan (<1/1000, >1/100); seyrek (<1/10000, >1/1000); çok seyrek (<1/10000) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Trombositopeni

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek : Anafilaktik reaksiyon

## **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor : Uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) salgısı

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın : İştah azalması, iştah artışı, kilo alma

Yaygın olmayan: Kilo azalması

Bilinmiyor : Hiponatremi, anoreksi<sup>1</sup>

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın : Anksiyete, huzursuzluk, anormal rüyalar; , libidoda azalma; Kadınlarda: anorgazmi

Yaygın olmayan : Bruksizm, ajitasyon, sinirlilik, panik atak, konfüzyonel durum

Seyrek : Agresyon, depersonalizasyon, halüsinasyon

Bilinmiyor : Mani, intihar düşüncesi, intihar davranışı<sup>2</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın : Uykusuzluk, uykululuk hali, sersemlik hali, parestezi, tremor

Yaygın olmayan: Tat alma bozuklukları, uyku bozukluğu, senkop

Seyrek : Serotonin sendromu

Bilinmiyor : Diskinezi, hareket bozuklukları, konvülsiyon, psikomotor huzursuzluk/akatizi<sup>1</sup>

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Midriyazis, görme bozukluğu

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Çınlama

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek : Bradikardi

Bilinmiyor : Elektrokardiyogramda QT uzaması, Torsades de Pointes dahil ventriküler aritmi

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın : Sinüzit, esneme

Yaygın olmayan: Burun kanaması

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare, konstipasyon, kusma, ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanamalar (rektal kanama dahil)

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın : Terleme artışı

Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi, döküntü, kaşıntı

Bilinmiyor: Ekimoz, anjiyoödem

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Artralji, miyalji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: İdrar retansiyonu

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Erkeklerde: ejakülasyon bozukluğu, impotans

Yaygın olmayan: Kadında: metroraji, menoraji

Bilinmiyor: Galaktore, Erkeklerde: priapizm

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Halsizlik, ateş

Yaygın olmayan: Ödem

<sup>1</sup> Bu istenmeyen etkiler SSRI'lar için bildirilmiştir.

<sup>2</sup> Essitalopram ile tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra, intihar düşüncesi ve intihar davranışı sergileyen vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

### QT aralığı uzaması

Pazarlama sonrası dönemde, ağırlıklı olarak kadın hastalarda, hipokalemisi olanlarda ya da önceden QT uzaması veya başka kardiyak hastalıkları olanlarda, QT aralığı uzaması ve Torsades de Pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi bildirimleri olmuştur (bkz. bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ve 5.1).

### Yaşa bağlı yan etkiler

Daha çok 50 yaş ve üstü hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, SSRI ve TCA ilaçları kullanan hastalarda kemik kırıkları açısından artmış risk göstermektedir. Bu riske yol açan mekanizma bilinmemektedir.

### Tedavi kesildiğinde görülen kesilme belirtileri

SSRI/SNRI'ların özellikle aniden kesilmesi genellikle kesilme belirtilerine neden olur.

Sersemlik hali, duyuşal bozukluklar (parestezi ve elektrik şok hissi dahil), uyku bozuklukları (insomnia ve yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpasyon, duygusal 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).

### Şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) ; ve eposta :[tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08 faks:0312 218 35 99)

## **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 herhangi biri semptom olmadan alınmıştır.

### Semptomlar

Bildirilen essitalopram doz aşımında görülen semptomlar çoğunlukla merkezi sinir sistemi (sersemlik hali, tremor ve ajitasyondan nadiren görülen serotonin sendromu vakaları, konvülsiyon ve komaya kadar gidebilen), gastrointestinal sistem (bulantı/kusma), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, taşikardi, QT 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.

Konjestif kalp yetmezliği/bradiaritmileri olan hastalarda, QT aralığını uzatan ilaçları eŖ zamanlı kullanan veya metabolizması etkilenmiŖ (ör: karaciğer bozukluğu olan) hastalarda aŖırı doz durumunda EKG izlenmesi tavsiye edilir.

## **5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1.Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri

ATC kodu: N06AB10

#### Etki mekanizması

Essitalopram, primer bağlanma yerine yüksek afinitesi olan, serotonin (5-HT) geri alımının selektif bir inhibitörüdür. Ayrıca, 1000 kat daha az afinite ile serotonin taşıyıcısı üzerindeki 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  $\alpha$ <sub>1</sub>,  $\beta$ <sub>2</sub>-,  $\delta$  - adreseptörleri, histamin H<sub>1</sub>, muskarinik (kolinerjik), benzodiazepin ve opioid reseptörlerin de bulunduğu bir grup reseptöre afinitesi azdır veya hiç yoktur.

Farmakodinamik etkiler:

5-HT geri alım inhibisyonu, essitalopramın farmakolojik ve klinik etkilerini açıklayan tek olası etki mekanizmasıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yürütölen bir çift-kör, plasebo kontrollü EKG alışmasında QTc'de (Fridericia-correction)'de başlangıç değerine göre oluŖan deđiŖiklik, 10 mg/gün dozda 4.3 ms (%90 CI: 2.2, 6.4) ve 30 mg/gün supratrapötik dozda 10.7 ms (%90 CI: 8.6, 12.8) Ŗeklindedir(bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ve 4.9).

#### Klinik etkililik

##### *Majör Depresif Epizod*

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

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



### *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 Yale Brown Obsesif-Kompulsif Bozukluk Ölçeği (YBOCS) toplam skoru ile plasebodan ayrılmıştır. 24 hafta sonunda, 10 ve 20 mg/gün essitalopram plasebo ile karşılaştırıldığında daha üstündür.

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Emilim tama yakın olup, besin alımından bağımsızdır. Çoklu doz sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ortalama (ortalama  $T_{maks}$ ) 4 saattir.

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

#### Dağılım:

Oral alım sonrası görünür dağılım hacmi ( $V_{d, \beta/F}$ ) yaklaşık 12-26 L/kg'dir. Essitalopramın ve ana metabolitlerinin proteine bağlanma oranı % 80'in altındadır.

#### Biyotransformasyon:

Essitalopram karaciğerde, 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'dir. Essitalopramın demetile metabolite biyotransformasyonu öncelikle CYP2C19 tarafından yapılır. CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinin de bir miktar katkısı mümkündür.

#### Eliminasyon:

Çoklu doz sonrası eliminasyon yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) yaklaşık 30 saattir ve oral plazma klerensi (Cl<sub>oral</sub>) yaklaşık 0.6 L/dakikadır. Majör metabolitler belirgin olarak daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Essitalopram ve majör metabolitlerin karaciğer (metabolik) ve böbrek yollarıyla elimine edildiği düşünülür, dozun büyük kısmı idrarda metabolitler şeklinde atılır.

#### Doğrusallık:

Doğrusal farmakokinetik gösterir. Kararlı durum plazma seviyelerine yaklaşık 1 haftada erişilir. 50 nmol/litrelik ortalama kararlı durum konsantrasyonlarına (20-125 nmol/L) 10 mg'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 EAA), genç hastalara göre yaşlı hastalarda yaklaşık % 50 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Azalmış karaciğer işlevi:

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

#### Azalmış böbrek işlevi:

Rasemik sitalopramla, böbrek yetmezliği olan hastalarda (CL<sub>cr</sub> 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, terapötik dozlarından (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. Ancak, sıçanlardaki kardiyotoksik mekanizma iyi bilinmemektedir. Sitalopramdan elde edilen klinik deneyim ve essitalopram ile ilgili klinik araştırma deneyimi ile bu bulguların klinik karşılığı bulunmamaktadır.

Essitalopram ve sitalopram ile sıçanlarda uzun dönem tedaviden sonra artan fosfolipit içeriği akciğer, epididimis ve karaciğer gibi bazı dokularda gözlenmiştir. Epididimis ve karaciğerde bulunanlar insandakine benzer görülmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra etki geri dönüşlüdür. Hayvanlarda fosfolipit birikmesinin (fosfolipidozis), birçok katyonik amfililik 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 (EAA dikkate alındığında) embriyotoksik etkiler (düşük fetüs ağırlığı ve geriye dönüşebilir ossifikasyon gecikmesi) gözlenmiştir. Malformasyon sıklığında artış kaydedilmemiştir. Bir pre- ve postnatal çalışma, laktasyon döneminde klinik kullanıma mahsus dozların üzerine çıkıldığında cinsinden dikkate alındığında) yaşam süresinde azalma göstermiştir.

Hayvan verileri sitalopramın fertilité indeksinde ve gebelik indeksinde düşüşe, insanın maruz kaldığı dozların üzerindeki dozlarda anormal sperm ve implantasyon sayısında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Essitalopram için bu durumla ilgili hayvan verisi mevcut değildir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### *Tablet çekirdeği:*

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksi propil selüloz

Talk

Magnezyum stearat

***Kaplama :***

Hidroksipropil metil selüloz

Mikrokristalin selüloz

Polioksil 40 stearat

Titanyum dioksit

**6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

**6.3. Raf ömrü**

36 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, PVC/PE/PVDC/Alüminyum blister ambalajda 14, 28 ve 56 film tablet.

**6.6.Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “ Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Helba İlaç İç ve Dış San. Tic. A.Ş.

Çamlık Mahallesi, Pamuk Sokak A Blok Apt. No:12-16/17

Ümraniye / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI:**

237/31

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:-**