

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ESLOREX - οδηγίες από το THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eslorex 5 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Eslorex 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Eslorex 15 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
Eslorex 20 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Eslorex 5 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εσιταλοπράμης, ισοδύναμα με 6,3875 mg οξαλικής εσιταλοπράμης.

Eslorex 10 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εσιταλοπράμης, ισοδύναμα με 12,775 mg οξαλικής εσιταλοπράμης.

Eslorex 15 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg εσιταλοπράμης, ισοδύναμα με 19,1625 mg οξαλικής εσιταλοπράμης.

Eslorex 20 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg εσιταλοπράμης, ισοδύναμα με 25,55 mg οξαλικής εσιταλοπράμης.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο 5 mg περιέχει 58,935 mg μονοϋδρικής λακτόζης και έως 0,62 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο 10 mg περιέχει 117,87 mg μονοϋδρικής λακτόζης και έως 1,24 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο 15 mg περιέχει 176,805 mg μονοϋδρικής λακτόζης και έως 1,85 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο 20 mg περιέχει 235,74 mg μονοϋδρικής λακτόζης και έως 2,47 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα

Eslorex 5 mg: λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά, επίπεδα δισκία με λοξότμητες άκρες και διάμετρο 7 mm και με χαραγμένο το «5» στη μία πλευρά.

Eslorex 10 mg: λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά, επίπεδα δισκία με λοξότμητες άκρες και διάμετρο 9 mm και με χαραγμένο το «10» στη μία πλευρά.

Eslorex 15 mg: λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά, επίπεδα δισκία με λοξότμητες άκρες και διάμετρο 11 mm και με χαραγμένο το «15» στη μία πλευρά.

Eslorex 20 mg: λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά, επίπεδα δισκία με λοξότμητες άκρες και διάμετρο 12 mm και με χαραγμένο το «20» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων

Θεραπεία της διαταραχής πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία

Θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής (κοινωνική φοβία)

Θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής

Θεραπεία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η ασφάλεια ημερήσιας δόσης άνω των 20 mg δεν έχει αποδειχθεί.

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια

Η συνήθης δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, η δόση δύναται να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 20 mg ημερησίως.

Συνήθως, απαιτούνται 2-4 εβδομάδες για την επίτευξη αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης. Αφού υποχωρήσουν τα συμπτώματα, απαιτείται θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών για την σταθεροποίηση της ανταπόκρισης.

Διαταραχή πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία

Συνιστάται μία αρχική δόση 5 mg για την πρώτη εβδομάδα πριν την αύξηση της δόσης σε 10 mg ημερησίως. Η δόση δύναται να αυξηθεί περαιτέρω, μέχρι τη μέγιστη των 20 mg ημερησίως, ανάλογα με την εξατομικευμένη ανταπόκριση του ασθενούς.

Η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται περίπου μετά από 3 μήνες. Η θεραπεία διαρκεί αρκετούς μήνες.

Διαταραχή κοινωνικού άγχους

Η συνήθης δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Συνήθως, απαιτούνται 2-4 εβδομάδες για να επιτευχθεί υποχώρηση των συμπτωμάτων. Η δόση στη συνέχεια δύναται να μειωθεί στα 5 mg ή να αυξηθεί στη μέγιστη των 20 mg ημερησίως, ανάλογα με την εξατομικευμένη ανταπόκριση του ασθενούς.

Η διαταραχή κοινωνικού άγχους είναι μια χρόνια νόσος και συνιστάται αγωγή 12 εβδομάδων για τη σταθεροποίηση της ανταπόκρισης. Η μακροχρόνια θεραπεία ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή έχει μελετηθεί για 6 μήνες και η χρήση της για πρόληψη υποτροπών μπορεί να λαμβάνεται υπόψη σε εξατομικευμένη βάση. Τα οφέλη της αγωγής πρέπει να επανεκτιμούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η διαταραχή κοινωνικού άγχους είναι μια καλώς ορισμένη διαγνωστική ορολογία μίας συγκεκριμένης διαταραχής, η οποία δεν πρέπει να συγχέεται με την υπερβολική (ή υπέρμετρη) ντροπαλότητα. Φαρμακευτική θεραπεία ενδείκνυται μόνον εάν η διαταραχή επηρεάζει σημαντικά τις επαγγελματικές και κοινωνικές δραστηριότητες.

Η θέση αυτής της αγωγής συγκριτικά με τη γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία δεν έχει αξιολογηθεί. Η φαρμακευτική θεραπεία είναι μέρος μιας ολοκληρωμένης θεραπευτικής στρατηγικής.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η αρχική δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, η δόση δύναται να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 20 mg ημερησίως.

Η μακροχρόνια θεραπεία ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή έχει μελετηθεί τουλάχιστον για 6 μήνες σε ασθενείς που λάμβαναν 20 mg/ημέρα. Τα οφέλη της αγωγής και η δόση πρέπει να επανεκτιμούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 5.1).

Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή (Obsessive-Compulsive Disorder - OCD)

Η αρχική δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση του

ασθενούς η δόση δύναται να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 20 mg ημερησίως.

Επειδή η OCD είναι μια χρόνια πάθηση, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για μια επαρκή περίοδο, ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι είναι πλέον ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Τα οφέλη της αγωγής και η δόση πρέπει να επανεκτιμούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η αρχική δοσολογία είναι 5 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς η δόση δύναται να αυξηθεί έως τα 10 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Η αποτελεσματικότητα της εσιταλοπράμης στη διαταραχή κοινωνικού άγχους δεν έχει μελετηθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Eslorex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αγωγή παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε ενότητα 4.4).

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης λιγότερη από 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Συνιστάται μια αρχική δόση 5 mg ημερησίως για τις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση δύναται να αυξηθεί μέχρι τα 10 mg ημερησίως, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Συνιστάται προσοχή και πολύ προσεκτική titλοποίηση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με χαμηλή λειτουργικότητα του CYP2C19

Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλή λειτουργικότητα του CYP2C19, συνιστάται μια αρχική δόση 5 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων της αγωγής. Ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, η δόση δύναται να αυξηθεί έως 10 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της αγωγής

Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν πρόκειται να τερματιστεί η θεραπεία με εσιταλοπράμη, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος συμπτωμάτων από την απόσυρση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν εμφανιστούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά από μια μείωση της δόσης ή κατά τη διακοπή της αγωγής, τότε θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της προηγούμενης συνταγογραφημένης δόσης. Στη συνέχεια, ο ιατρός δύναται να συνεχίσει τη μείωση της δόσης, αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Eslorex χορηγείται ως μονή ημερήσια δόση και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο πρέπει να εναποτίθεται στη γλώσσα, όπου διαλύεται ταχύτατα και μπορεί να καταποθεί χωρίς νερό. Το διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο είναι εύθραυστο και πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή.

Το Eslorex διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο είναι βιοϊσοδύναμο με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εσιταλοπράμης, με παρόμοιο ρυθμό και έκταση απορρόφησης. Έχει την ίδια δοσολογία και συχνότητα χορήγησης όπως τα επικαλυμμένα δισκία εσιταλοπράμης. Τα Eslorex δισκία διασπειρόμενα στο στόμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικά των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων εσιταλοπράμης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην εσιταλοπράμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χορήγηση με μη εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς-MAO) αντενδείκνυται δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου με ανησυχία, τρόμο, υπερθερμία κ.λπ. (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός της εσιταλοπράμης με *αναστρέψιμους* αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης MAO-A (π.χ. μοκλοβεμίδη) ή με τον *αναστρέψιμο μη εκλεκτικό* αναστολέα MAO λινεζολίδα αντενδείκνυται δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης του σεροτονινεργικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.5).

Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT ή σύνδρομο συγγενούς μακρού QT.

Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ακόλουθες ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εσιταλοπράμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και εχθρική συμπεριφορά (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά, θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με αντικαταθλιπτικά, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Εάν, εντούτοις, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους αναφορικά με τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη συμπεριφοράς.

Παράδοξο άγχος

Μερικοί ασθενείς με διαταραχή πανικού ενδέχεται να βιώσουν αυξημένα συμπτώματα άγχους κατά την έναρξη αγωγής με αντικαταθλιπτικά. Αυτή η παράδοξη αντίδραση συνήθως υποχωρεί εντός δύο εβδομάδων κατά τη διάρκεια συνεχούς αγωγής. Συνιστάται μία χαμηλή δόση έναρξης για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αγχογόνου επίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιληπτικές κρίσεις

Η εσιταλοπράμη πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις για πρώτη φορά ή εάν υπάρχει αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων (σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση επιληπτικών κρίσεων). Οι SSRIs πρέπει να

αποφεύγονται σε ασθενείς με ασταθή επιληψία και οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Μανία

Οι SSRIs πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας. Η αγωγή με SSRIs πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εισέρχεται σε μανιακή φάση.

Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η αγωγή με κάποιον SSRI μπορεί να αποσταθεροποιήσει το γλυκαιμικό έλεγχο (υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία). Ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και/ή των από του στόματος αντιδιαβητικών.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετιζόμενα με την αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επέλθει σημαντική υποχώρηση των συμπτωμάτων. Δεδομένου ότι βελτίωση ενδέχεται να μην υπάρξει κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων ή και περισσότερων εβδομάδων της αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, έως ότου επέλθει η ανάλογη βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας ενδέχεται να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες συνταγογραφείται η εσιταλοπράμη μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, οι καταστάσεις αυτές ενδέχεται να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι ίδιες προφυλάξεις που λαμβάνονται όταν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή θα πρέπει κατ' επέκταση να λαμβάνονται όταν αντιμετωπίζονται ασθενείς με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία ή εκείνοι που εμφανίζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της αγωγής είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή απόπειρων αυτοκτονίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Η στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική θεραπεία, ειδικά στην αρχή της αγωγής και μετά από αλλαγές στη δόση. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να είναι σε εγρήγορση για την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν τα συμπτώματα αυτά.

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση των SSRIs/SNRIs έχει σχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από αδυναμία να καθίσει κανείς ή να παραμείνει ακίνητος. Αυτή είναι πιο πιθανό να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της αγωγής. Στους ασθενείς που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανώς λόγω της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH),

έχει σπάνια αναφερθεί κατά την χρήση των SSRIs και γενικά υποχωρεί με την διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι, ή οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ή εάν χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν υπονατριαιμία.

Αιμορραγία

Υπήρξαν αναφορές αιμορραγιών στο δέρμα, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα, κατά την αγωγή με SSRIs. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs) (SSRIs/SNRIs) ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παραγράφους 4.6 και 4.8). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs, ειδικά σε ταυτόχρονη χρήση με από του στόματος αντιπηκτικά, με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων [π.χ. άτυπα αντιπηκτικά και φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), η τικλοπιδίνη και η διπυριδαμόλη] και σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν τάση για αιμορραγίες.

ECT (Ηλεκτροθεραπεία)

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για την ταυτόχρονη χορήγηση των SSRIs με ECT, συνεπώς συνιστάται προσοχή.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Συνιστάται προσοχή εάν χρησιμοποιείται εσιταλοπράμη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που παρoυσιάζουν σεροτονινεργική δράση όπως η σουματριπτάνη ή άλλες τριπτάνες, τραμαδόλη, βουπρενορφίνη (με ή χωρίς ναλοξόνη) και τρυπτοφάνη. Σε σπάνιες περιπτώσεις, το σεροτονινεργικό σύνδρομο μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.5) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν SSRIs ταυτόχρονα με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ένας συνδυασμός συμπτωμάτων, όπως διαταραχές στη νοητική κατάσταση, αστάθεια του αυτόνομου συστήματος, διέγερση, νευρομυκτικές διαταραχές (π.χ. τρόμος, μυόκλωνος), γαστρεντερικά συμπτώματα και υπερθερμία ενδέχεται να υποδεικνύουν αυτήν την κατάσταση. Εάν αυτή η συγχορηγούμενη θεραπεία κρίνεται κλινικά απαραίτητη, συστήνεται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας και των αυξήσεων της δόσης. Εάν εμφανιστεί, η αγωγή με το SSRI και το σεροτονινεργικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί άμεσα ή να μειωθεί η δόση και να ξεκινήσει συμπτωματική αγωγή.

St John's Wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)

Η ταυτόχρονη χρήση SSRIs και θεραπειών φυτικής προέλευσης που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum perforatum*/Υπερικό/Βαλσαμόχορτο) ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5).

Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της αγωγής

Συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή της αγωγής είναι συχνά, ειδικά όταν η διακοπή γίνεται απότομα (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διακοπή της αγωγής εμφανίστηκαν σε 25% περίπου των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με εσιταλοπράμη και σε 15% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος συμπτωμάτων απόσυρσης ενδέχεται να είναι συνάρτηση διάφορων παραγόντων συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας, καθώς και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένων της παραισθησίας και της αίσθησης ηλεκτρισμού), διαταραχές του ύπνου (περιλαμβανομένης της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά

αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια. Ωστόσο, σε κάποιους ασθενείς ενδέχεται να είναι σοβαρά ως προς την ένταση. Συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της διακοπής της αγωγής, αλλά υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι παρέλειψαν μια δόση.

Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι αυτο-περιοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν μέσα σε 2 εβδομάδες, μολονότι σε κάποια άτομα ενδέχεται να επιμείνουν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Για το λόγο αυτό συνιστάται η εσιταλοπράμη να μειώνεται σταδιακά όταν διακόπτεται η αγωγή για ένα διάστημα αρκετών εβδομάδων ή μηνών, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλ. «Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της αγωγής», παράγραφος 4.2).

Στεφανιαία νόσος

Λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (βλ. παράγραφο 5.3).

Παράταση του διαστήματος QT

Η εσιταλοπράμη έχει βρεθεί ότι προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT. Περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής αρρυθμίας περιλαμβανομένης της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου («torsade de pointes») έχουν αναφερθεί στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαιμία, ή με προ-υπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλες καρδιακές νόσους (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 και 5.1).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία ή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Διαταραχές των ηλεκτρολυτών όπως η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο για κακοήθεις αρρυθμίες και πρέπει να διορθώνονται πριν αρχίσει η αγωγή με την εσιταλοπράμη.

Εάν ασθενείς με σταθερή καρδιακή νόσο αντιμετωπίζονται θεραπευτικά, μια επισκόπηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) θα πρέπει να εξεταστεί πριν αρχίσει η αγωγή.

Εάν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με εσιταλοπράμη, η αγωγή πρέπει να διακοπεί και να πραγματοποιηθεί ένα ΗΚΓ.

Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Οι εκλεκτικοί **αναστολείς** επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) περιλαμβανομένης της εσιταλοπράμης ενδέχεται να επιδράσουν στο μέγεθος της κόρης με αποτέλεσμα τη μυδρίαση. Αυτή η μυδριατική δράση έχει το δυναμικό να στενέψει τη γωνία του ματιού έχοντας ως αποτέλεσμα αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και γλαύκωμα κλειστής γωνίας, ειδικά σε ασθενείς με προδιάθεση. Επομένως, η εσιταλοπράμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή ιστορικό γλαυκώματος.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) / αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRI/SNRI.

Λακτόζη

Το Eslorex διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Μη αναστρέψιμοι μη εκλεκτικοί αναστολείς MAO

Περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με έναν SSRI σε συνδυασμό με έναν μη-εκλεκτικό, μη αναστρέψιμο αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) και σε ασθενείς που πρόσφατα είχαν διακόψει την αγωγή με έναν SSRI και είχαν αρχίσει αγωγή με έναν αναστολέα MAO (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μερικές περιπτώσεις ο ασθενής εμφάνισε σεροτονινεργικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με μη-εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO. Η αγωγή με εσιταλοπράμη δύναται να ξεκινήσει 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με μη αναστρέψιμους αναστολείς MAO. Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή αγωγής με εσιταλοπράμη πριν την έναρξη αγωγής με μη-εκλεκτικό, μη αναστρέψιμο MAOI.

Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας MAO-A (μοκλοβεμίδη)

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου, ο συνδυασμός εσιταλοπράμης με έναν αναστολέα MAO-A, όπως η μοκλοβεμίδη, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, αυτός θα πρέπει να ξεκινήσει από τη χαμηλότερη συνιστώμενη δοσολογία και θα πρέπει να υπάρχει κλινική παρακολούθηση.

Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας MAO (λινεζολίδη)

Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος μη-εκλεκτικός αναστολέας MAO και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς υπό θεραπεία με εσιταλοπράμη. Εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να χορηγείται στις ελάχιστες δοσολογίες και υπό στενή κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας MAO-B (σελεγιλίνη)

Σε συνδυασμό με τη σελεγιλίνη (μη αναστρέψιμος αναστολέας MAO-B), απαιτείται προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης συνδρόμου σεροτονίνης. Δόσεις σελεγιλίνης μέχρι 10 mg/ημέρα έχουν συγχωρηγηθεί με ασφάλεια με ρακεμική σιταλοπράμη.

Παράταση του διαστήματος QT

Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες της εσιταλοπράμης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Ένα αθροιστικό φαινόμενο της εσιταλοπράμης και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως, η συγχωρήγηση εσιταλοπράμης με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως τα αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA και III, αντιψυχωσικά, (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίνης, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, συγκεκριμένους αντιμικροβιακούς παράγοντες (π.χ. σπαρφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη, πενταμιδίνη, ανθελονοσιακή αγωγή ειδικά αλοφαντρίνη), συγκεκριμένα αντισταμινικά (αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), αντενδείκνυται.

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις για τη χρήση

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η εσιταλοπράμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με

σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. βουπρενορφίνη, τραμαδόλη, σουματριπτάνη και άλλες τριπτάνες) καθώς ενδέχεται να οδηγήσει στην εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον επιληπτικό ουδό

Τα SSRIs μπορούν να μειώσουν τον επιληπτικό ουδό. Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ικανά να μειώσουν τον επιληπτικό ουδό [π.χ. αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, SSRIs), νευροληπτικά (φαινοθειαζίνες, θειοξανθίνες και βουτυροφαινόνες), μεφλοκίνη, βουπροπιόνη και τραμαδόλη].

Λίθιο, τρυπτοφάνη

Έχουν υπάρξει αναφορές ενισχυμένης δράσης σε περιπτώσεις όπου οι SSRIs συγχωρηγήθηκαν μαζί με λίθιο ή τρυπτοφάνη, συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση των SSRIs με τα φαρμακευτικά προϊόντα αυτά πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Υπερικό/Βαλσαμόχορτο (St. Johns Wort)

Η ταυτόχρονη χρήση SSRIs και θεραπειών φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*/Υπερικό/Βαλσαμόχορτο) ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία

Μεταβολές στην αντιπηκτική δράση ενδέχεται να εμφανιστούν όταν η εσιταλοπράμη συνδυάζεται με από του στόματος αντιπηκτικά. Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την πήξη του αίματος όταν αρχίζει ή διακόπτεται η εσιταλοπράμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ενδέχεται να αυξήσει την αιμορραγική τάση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οινοπνευματώδη

Καμία φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν αναμένεται μεταξύ της εσιταλοπράμης και των οινοπνευματωδών. Ωστόσο, όπως και με όλα τα ψυχοτρόπα φαρμακευτικά προϊόντα, ο συνδυασμός με τα οινοπνευματώδη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν υποκαλιαιμία/υπομαγνησιαιμία

Προσοχή πρέπει να δίνεται για την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν υποκαλιαιμία/υπομαγνησιαιμία, αφού αυτές οι καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο κακόηθων αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της εσιταλοπράμης

Ο μεταβολισμός της εσιταλοπράμης πραγματοποιείται κυρίως μέσω του CYP2C19. Τα CYP3A4 και CYP2D6 ενδέχεται, επίσης, να συμβάλλουν στο μεταβολισμό αλλά σε μικρότερο βαθμό. Ο μεταβολισμός του κύριου μεταβολίτη S-DCT (απομεθυλωμένη εσιταλοπράμη) φαίνεται ότι καταλύεται εν μέρει μέσω του CYP2D6.

Συγχωρήγηση εσιταλοπράμης με ομεπραζόλη 30 mg άπαξ ημερησίως (ένας αναστολέας του CYP2C19) είχε ως αποτέλεσμα την μέτρια (περίπου 50%) αύξηση στη συγκέντρωση της εσιταλοπράμης στο πλάσμα.

Συγχωρήγηση εσιταλοπράμης με σιμετιδίνη 400 mg δις ημερησίως (ένας μετρίως ισχυρός γενικός αναστολέας ενζύμων) είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια (περίπου 70%) αύξηση στη συγκέντρωση της εσιταλοπράμης στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται εσιταλοπράμη σε συνδυασμό με σιμετιδίνη. Ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης.

Συνεπώς, χρειάζεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, φλουκοναζόλη, φλουβοξαμίνη, λανσοπραζόλη, τικλοπιδίνη) ή σιμετιδίνη. Μείωση της δόσης της εσιταλοπράμης ενδέχεται να είναι απαραίτητη με βάση την κλινική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης αγωγής.

Επίδραση της εσιταλοπράμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων
Η εσιταλοπράμη είναι αναστολέας του ενζύμου CYP2D6. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχρόνηση της εσιταλοπράμης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από αυτό το ένζυμο και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη, π.χ. φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη και μετοπρολόλη (όταν χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια), ή κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο ΚΝΣ και μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, π.χ. αντικαταθλιπτικά όπως η δεσιπραμίνη, κλομιπραμίνη και νοτριπτιλίνη ή αντιψυχωσικά, όπως η ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη και αλοπεριδόλη. Ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας.

Η συγχρόνηση με δεσιπραμίνη ή μετοπρολόλη οδήγησε και στις δύο περιπτώσεις σε διπλάσια αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα των δύο αυτών υποστρωμάτων CYP2D6. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η εσιταλοπράμη ενδέχεται επίσης να προκαλέσει ασθενή αναστολή του CYP2C19. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C19.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μόνο περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την έκθεση στην εσιταλοπράμη κατά την εγκυμοσύνη. Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους με εσιταλοπράμη, παρατηρήθηκαν φαινόμενα εμβρυοτοξικότητας, αλλά όχι αύξηση της συχνότητας των δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Το Eslorex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνον έπειτα από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου/οφέλους.

Τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται, εάν η χρήση του Eslorex από τη μητέρα συνεχίζεται μέχρι τα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο. Η απότομη διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να αποφεύγεται.

Τα παρακάτω συμπτώματα ενδέχεται να παρουσιαστούν στο νεογνό μετά από χρήση SSRI/SNRI από την μητέρα στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές θερμορύθμισης, δυσχέρεια κατά την πρόσληψη τροφής, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρταση, υποτονία, αύξηση αντανακλαστικών, τρόμος, νευρική υπερερευνητικότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά θα μπορούσαν να οφείλονται είτε σε σεροτονινεργικές επιδράσεις είτε στα συμπτώματα από την απότομη διακοπή. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι επιπλοκές αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24 ώρες) μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση των SSRIs κατά την εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα στην προχωρημένη εγκυμοσύνη, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου 5 περιπτώσεις ανά 1.000 κύσεις. Στο γενικό πληθυσμό συμβαίνουν 1 – 2 περιπτώσεις PPHN ανά 1.000 εγκυμοσύνες.

Τα δεδομένα παρατήρησης καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο (μικρότερο από το διπλάσιο) αιμορραγίας μετά τον τοκετό ύστερα από έκθεση σε SSRI/SNRI κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα πριν από τον τοκετό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Θηλασμός

Είναι αναμενόμενο ότι η εσιταλοπράμη θα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Γονιμότητα

Δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η σιταλοπράμη ενδέχεται να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3). Αναφορές ανθρώπινων περιστατικών με κάποια SSRIs έχουν δείξει ότι μια δράση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη. Επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι σήμερα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αν και η εσιταλοπράμη έχειδειχθεί ότι δεν επηρεάζει τη γνωσιακή λειτουργία ή την ψυχοκινητική απόδοση, κάθε ψυχοτρόπο φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να μειώσει την κρίση ή τις ικανότητες. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για το δυνητικό κίνδυνο να επηρεαστεί η ικανότητά τους για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνότερα κατά την πρώτη ή τη δεύτερη εβδομάδα της αγωγής και συνήθως μειώνεται η ένταση και συχνότητά τους καθώς συνεχίζεται η αγωγή.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι γνωστές για τους SSRIs και έχουν καταγραφεί για την εσιταλοπράμη είτε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, είτε ως αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, καταγράφονται παρακάτω ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Οι συχνότητες έχουν ληφθεί από τις κλινικές μελέτες, δεν είναι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο. Οι συχνότητες έχουν οριστεί ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Μη γνωστές	Απρόσφορη έκκριση της ADH
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη, αυξημένο σωματικό βάρος
	Όχι συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος
	Μη γνωστές	Υπονατρίαμία, ανορεξία ²
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αγχος, ανησυχία, μη φυσιολογικά όνειρα Γυναίκες και άντρες: μειωμένη γενετήσια ορμή (libido) Γυναίκες: ανοργασμία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Όχι συχνές	Τριγμός των οδόντων, διέγερση, νευρικότητα, κρίσεις πανικού, κατάσταση σύγχυσης
	Σπάνιες	Επιθετικότητα, αποπροσωποίηση, ψευδαισθήσεις
	Μη γνωστές	Μανία, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Αϋπνία, υπνηλία, ζάλη, παραισθησία, τρόμος
	Όχι συχνές	Διαταραχή της γεύσης, διαταραχή ύπνου, συγκοπή
	Σπάνιες	Σεροτονινεργικό σύνδρομο
	Μη γνωστές	Δυσκινησία, διαταραχή κίνησης, σπασμοί, ψυχοκινητική ανησυχία/ακαθυσία ²
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Μυδρίαση, οπτική διαταραχή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία
	Σπάνιες	Βραδυκαρδία
	Μη γνωστές	Παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Κοιλιακή αρρυθμία περιλαμβανομένης της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes)
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστές	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Παραρρινοκολπίτιδα, χασμουρητό
	Όχι συχνές	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, ξηροστομία
	Όχι συχνές	Αιμορραγίες του γαστρεντερικού (περιλαμβανομένης της αιμορραγίας από το ορθό)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αυξημένη εφίδρωση
	Όχι συχνές	Κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα, κνησμός
	Μη γνωστές	Εκχύμωση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστές	Κατακράτηση ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Άνδρες: διαταραχές εκσπερμάτισης, ανικανότητα
	Όχι συχνές	Γυναίκες: μητρορραγία, μηνορραγία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
	Μη γνωστές	Γαλακτόρροια, αιμορραγία μετά τον τοκετό ³ Αντρες: πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, πυρεξία
	Όχι συχνές	Οίδημα

¹ Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσιταλοπράμη ή πρώιμα μετά τη διακοπή της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4).

² Αυτά τα συμβάντα έχουν αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs.

³ Η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs/SNRIs (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Παράταση του διαστήματος QT

Περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής ταχυκαρδίας περιλαμβανομένης της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαιμία ή με προϋπάρχονσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλες καρδιακές νόσους (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 και 5.1).

Επιδράσεις της κατηγορίας: Επιδημιολογικές μελέτες, που κυρίως διεξήχθησαν σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs). Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας

Η διακοπή των SSRI/SNRI (ιδιαίτερα όταν είναι απότομη) συχνά οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένων της παραισθησίας και της αίσθησης ηλεκτρισμού), διαταραχές του ύπνου (περιλαμβανομένων της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια και αυτο-περιοριζόμενα, ωστόσο, σε κάποιους ασθενείς ενδέχεται να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται, όταν η αγωγή με εσιταλοπράμη δεν είναι πλέον αναγκαία, να εφαρμόζεται σταδιακή διακοπή, μειώνοντας τη δόση διαδοχικά (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τοξικότητα

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με εσιταλοπράμη είναι περιορισμένα και πολλά περιστατικά περιλαμβάνουν ταυτόχρονες υπερδοσολογίες άλλων φαρμάκων. Στην πλειονότητα των περιστατικών έχουν αναφερθεί ήπια συμπτώματα ή απουσία συμπτωμάτων. Θανατηφόρα περιστατικά από υπερδοσολογία με εσιταλοπράμη έχουν αναφερθεί σπάνια με τη λήψη εσιταλοπράμης μόνο. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων περιλαμβάνονταν υπερδοσολογίες με συγχωρηγούμενα φάρμακα. Δόσεις εσιταλοπράμης μόνο, μεταξύ 400 και 800 mg έχουν ληφθεί χωρίς σοβαρά συμπτώματα.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν στις αναφερόμενες περιπτώσεις λήψης υπερδοσολογίας εσιταλοπράμης, περιλαμβάνουν συμπτώματα που κυρίως σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα (κυμαίνονται από ζάλη, τρόμο και διέγερση έως σπάνιες περιπτώσεις σεροτονινεργικού συνδρόμου, επιληπτικών κρίσεων και κώματος), το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία/έμετος) και το καρδιαγγειακό σύστημα (υπόταση, ταχυκαρδία, παράταση του διαστήματος QT και αρρυθμία) και διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών/υγρών (υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία).

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Πρέπει να εξασφαλιστεί και να διατηρηθεί η ελευθερία των αεροφόρων οδών, να εξασφαλιστεί η επαρκής οξυγόνωση και η αναπνευστική λειτουργία. Θα πρέπει να εξετάζεται η πλύση στομάχου και η χρήση ενεργού άνθρακα. Η πλύση στομάχου θα πρέπει να λάβει χώρα όσο το δυνατό συντομότερα μετά την από του στόματος κατάποση. Συνιστάται η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και των ζωτικών σημείων σε συνδυασμό με γενικά μέτρα συμπτωματικής υποστήριξης.

Ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση συνιστάται σε περίπτωση υπερδοσολογίας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/βραδυαρρυθμίες, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή σε ασθενείς με επηρεασμένο μεταβολισμό, π.χ. ηπατική δυσλειτουργία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, κωδικός ATC: N 06 AB 10

Μηχανισμός δράσης

Η εσιταλοπράμη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HT) με υψηλή συγγένεια για την κύρια θέση σύνδεσης. Επίσης, συνδέεται με την αλλοστερική θέση σύνδεσης της μεταφορικής πρωτεΐνης της σεροτονίνης με 1.000 φορές μικρότερη συγγένεια.

Η εσιταλοπράμη έχει μηδενική ή πολύ χαμηλή συγγένεια για έναν αριθμό υποδοχέων περιλαμβανομένων των υποδοχέων 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ και D₂, των α₁-, α₂-, β-αδρενεργικών υποδοχέων, της ισταμίνης H₁, των μουςκαρινικών χολινεργικών, της βενζοδιαζεπίνης και των υποδοχέων οπιοειδών.

Η αναστολή της επαναπρόσληψης της 5-HT είναι ο μόνος πιθανός μηχανισμός δράσης που εξηγεί τις φαρμακολογικές και κλινικές επιδράσεις της εσιταλοπράμης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ηλεκτροκαρδιογραφήματος σε υγιή άτομα, η μεταβολή από την αρχική μέτρηση στο QTc (διόρθωση Fridericia) ήταν 4,3 ms (90% ΔΕ: 2,2, 6,4) στη δόση των 10 mg/ημέρα και 10,7 ms (90% ΔΕ: 8,6, 12,8) στην

υπερθεραπευτική δόση των 30 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 και 4.9).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο

Η εσιταλοπράμη έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στην αγωγή της οξείας φάσης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου σε τρεις από τις τέσσερις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μικρής διάρκειας (8 εβδομάδων) μελέτες. Σε μια μακροχρόνια μελέτη για την πρόληψη υποτροπών, 274 ασθενείς ανταποκρίθηκαν κατά τη διάρκεια των αρχικών 8 εβδομάδων ανοικτής θεραπείας με εσιταλοπράμη 10 ή 20 mg/ημέρα, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν με εσιταλοπράμη στην ίδια δόση, ή σε εικονικό φάρμακο, για μέχρι και 36 εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν εσιταλοπράμη παρέμειναν για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθεροι υποτροπών κατά τη διάρκεια των ακόλουθων 36 εβδομάδων σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους

Η εσιταλοπράμη ήταν αποτελεσματική και στις τρεις βραχυχρόνιες (12 εβδομάδων) μελέτες καθώς και στην 6 μηνών διάρκειας μελέτη για την πρόληψη των υποτροπών στους ασθενείς με διαταραχή κοινωνικού άγχους που ανταποκρίθηκαν. Σε μια μελέτη 24 εβδομάδων καθορισμού της δόσης, καταδείχθηκε η αποτελεσματικότητα των 5, 10 και 20 mg εσιταλοπράμης.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η εσιταλοπράμη σε δόσεις 10 mg και 20 mg/ημέρα ήταν αποτελεσματική και στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα από τρεις μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό που συμμετείχαν 421 ασθενείς σε αγωγή με εσιταλοπράμη και 419 ασθενείς σε αγωγή με εικονικό φάρμακο, ποσοστό 47,5% και 28,9%, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκε και 37,1% και 20,8% παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Σταθερή επίδραση παρατηρήθηκε από την εβδομάδα 1.

Διατήρηση της αποτελεσματικότητας της εσιταλοπράμης σε δόση 20 mg/ημέρα καταδείχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη συντήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος, διάρκειας 24 έως 76 εβδομάδων, σε 375 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στην αγωγή κατά την αρχική ανοικτή φάση της μελέτης διάρκειας 12 εβδομάδων.

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη, τα 20 mg/ημέρα εσιταλοπράμης σημείωσαν διαφορά από το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας Y-BOCS μετά από 12 εβδομάδες. Μετά από 24 εβδομάδες, αμφότερες οι δόσεις των 10 και 20 mg/ημέρα εσιταλοπράμης υπερτερούσαν συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η πρόληψη της υποτροπής καταδείχθηκε για τα 10 και 20 mg/ημέρα της εσιταλοπράμης σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην εσιταλοπράμη σε μία 16 εβδομάδων, ανοικτής φάσης περίοδο και οι οποίοι στη συνέχεια εντάχθηκαν σε διάρκεια 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση είναι σχεδόν πλήρης και ανεξάρτητη από τη λήψη τροφής. (Ο μέσος χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (mean T_{max}) είναι 4 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις). Όπως και για το ρακεμικό μίγμα της εσιταλοπράμης, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εσιταλοπράμης αναμένεται να είναι περίπου 80%.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (Vd,β/F) μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 12 έως 26 l/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι κάτω από 80% για την εσιταλοπράμη και τους κύριους μεταβολίτες της.

Βιομετασχηματισμός

Η εσιταλοπράμη μεταβολίζεται στο ήπαρ και μετατρέπεται στον απομεθυλιωμένο και στο δισ-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη της. Και οι δυο αυτοί μεταβολίτες είναι φαρμακολογικά δραστικοί. Εναλλακτικά, το άζωτο μπορεί να οξειδωθεί για να σχηματίσει το μεταβολίτη N - οξείδιο. Τόσο η μητρική ουσία, όσο και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μερικώς ως γλυκουρονίδια. Μετά από πολλαπλές δόσεις, οι μέσες συγκεντρώσεις του απομεθυλιωμένου και του δισ-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη της εσιταλοπράμης είναι συνήθως 28-31% και <5% της συγκέντρωσης της εσιταλοπράμης, αντίστοιχα. Ο βιομετασχηματισμός της εσιταλοπράμης στον απομεθυλιωμένο μεταβολίτη της πραγματοποιείται βασικά μέσω του CYP2C19. Είναι πιθανή κάποια συμβολή από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6.

Αποβολή

Η ημίσεια ζωή αποβολής ($t_{1/2}$ β) μετά από πολλαπλές δόσεις είναι περίπου 30 ώρες και η κάθαρση του πλάσματος εφόσον ληφθεί από το στόμα (Cloral) είναι περίπου 0,6 l/min. Οι κύριοι μεταβολίτες έχουν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Η εσιταλοπράμη και οι κύριοι μεταβολίτες της θεωρείται ότι αποβάλλονται τόσο από την ηπατική (μεταβολική), όσο και από τις νεφρικές οδούς, με το κύριο μέρος της δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα υπό τη μορφή μεταβολιτών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική. Επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε περίπου 1 εβδομάδα. Η μέση συγκέντρωση κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση των 50 nmol/l (εύρος από 20 έως 125 nmol/l) επιτυγχάνεται με ημερήσια δόση 10 mg.

Ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η εσιταλοπράμη φαίνεται να απεκκρίνεται βραδύτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Η συστηματική έκθεση (AUC) είναι περίπου 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νεότερους υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.2).

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κριτήρια A και B κατά Child-Pugh), ο χρόνος ημίσειας ζωής της εσιταλοπράμης ήταν περίπου διπλάσιος και η έκθεση ήταν περίπου 60% μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Με τη ρακεμική σιταλοπράμη, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ημιπερίοδος ζωής και μικρή αύξηση στην έκθεση σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (CLcr 10-53 ml/min). Η συγκέντρωση των μεταβολιτών στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί όμως ενδέχεται να είναι αυξημένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Πολυμορφισμός

Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα με χαμηλή λειτουργικότητα του CYP2C19 εμφανίζουν διπλάσιες συγκεντρώσεις της εσιταλοπράμης στο πλάσμα σε σύγκριση με τους πλήρεις μεταβολιστές. Δεν έχει παρατηρηθεί κάποια σημαντική μεταβολή στην έκθεση στα άτομα με χαμηλή λειτουργικότητα του CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχει γίνει ολοκληρωμένο πρόγραμμα προκλινικών μελετών με εσιταλοπράμη αφού οι συγκριτικές τοξικοκινητικές και τοξικολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους με εσιταλοπράμη και σιταλοπράμη έδειξαν παρόμοιο προφίλ. Επομένως, όλες οι πληροφορίες της σιταλοπράμης μπορούν να εφαρμοστούν κατά προσέγγιση και στην εσιταλοπράμη.

Σε συγκριτικές τοξικολογικές μελέτες σε αρουραίους, η εσιταλοπράμη και η σιταλοπράμη προκάλεσαν καρδιακή τοξικότητα, περιλαμβανομένης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μετά από αγωγή μερικών εβδομάδων, όταν χρησιμοποιήθηκαν δοσολογίες που προκαλούν και γενικότερη τοξικότητα. Η καρδιοτοξικότητα φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρά με τη συστηματική έκθεση (AUC). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε επίπεδο μη τοξικής δράσης ήταν παραπάνω (8 φορές) από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την έκθεση στην κλινική χρήση, ενώ η AUC για την εσιταλοπράμη ήταν μόνο 3 με 4 φορές υψηλότερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε κατά την κλινική χρήση. Για τη σιταλοπράμη οι τιμές AUC για το S-εναντιομερές ήταν 6-7 φορές υψηλότερες από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την έκθεση στην κλινική χρήση. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται πιθανώς με την πολύ μεγάλη επίδραση στις βιογενείς αμίνες δηλαδή είναι δευτερογενές φαινόμενο της πρωτογενούς φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου και προκαλεί αιμοδυναμικές επιδράσεις (μείωση της κυκλοφορίας αίματος στη στεφανιαία αρτηρία) και ισχαιμία. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας στους αρουραίους δεν είναι σαφής. Η κλινική εμπειρία με τη σιταλοπράμη και η εμπειρία από κλινική δοκιμή με την εσιταλοπράμη δεν υποδεικνύουν ότι τα ευρήματα αυτά έχουν κάποια κλινική συσχέτιση.

Αυξημένη περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ιστούς, π.χ. στον πνεύμονα, στις επιδιδυμίδες και στο ήπαρ μετά από αγωγή για μεγάλες χρονικές περιόδους με εσιταλοπράμη και σιταλοπράμη σε αρουραίους. Τα ευρήματα στις επιδιδυμίδες και στο ήπαρ έχουν παρατηρηθεί σε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές στον άνθρωπο. Το φαινόμενο αυτό είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της αγωγής. Συσσώρευση φωσφολιπιδίων (φωσφολιπιδίωση) σε ζώα έχει παρατηρηθεί σε σχέση με πολλά κατιονικά αμφιφιλικά φάρμακα. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φαινόμενο έχει κάποια σημαντική συσχέτιση για τον άνθρωπο.

Στην αναπτυξιακή τοξικολογική μελέτη σε αρουραίους, εμβρυοτοξικές επιδράσεις (μειωμένο βάρος εμβρύου και αναστρέψιμη καθυστέρηση οστέωσης) παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις, βάσει της AUC, μεγαλύτερες από την έκθεση που επιτεύχθηκε κατά την κλινική χρήση. Δεν σημειώθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών. Μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη έδειξε μειωμένη επιβίωση κατά τη διάρκεια της περιόδου του θηλασμού σε εκθέσεις, βάσει της AUC, υψηλότερες από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την κλινική χρήση.

Δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η σιταλοπράμη προκαλεί μείωση στο δείκτη γονιμότητας και στο δείκτη κύησης, μείωση του αριθμού εμφύτευσης και μη φυσιολογικό σπέρμα κατά την έκθεση σε αρκετή περίσσεια σε σχέση με την ανθρώπινη έκθεση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ζώα που να σχετίζονται με αυτό το θέμα για την εσιταλοπράμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Καλιούχος πολακρυλίνη
Καλιούχος ακεσουλφάμη
Neohesperidine-dihydrochalcone
Στεατικό μαγνήσιο
Βελτιωτικό γεύσης μίνθης [περιέχει Μαλτοδεξτρίνη (αραβόσιτος), Άμυλο τροποποιημένο E1450 (κηρός αραβοσίτου) και Αιθέριο έλαιο πιπερώδους Μίνθης (mentha arvensis)]
Υδροχλωρικό οξύ συμπυκνωμένο (για τη διόρθωση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αποσπώμενες κυψέλες (blisters) από χαρτί/PET/αλουμίνιο/PVC/αλουμίνιο/οΡΑ

Συσκευασίες των: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 & 100 δισκίων διασπειρόμενων στο στόμα

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Prague 10,

Τσεχική Δημοκρατία

Τηλ: +30 211 198 7510,

e-mail: PV-Greece@zentiva.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5 mg: 20139/17-02-2020

10 mg: 20140/17-02-2020

15 mg: 20141/17-02-2020

20 mg: 20142/17-02-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαρτίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Φεβρουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ESLOREX - οδηγίες από το THERAPIA.GR