

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VAROM® 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

VAROM® 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ (σε δραστικά συστατικά)

VAROM® 20 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει σιταλοπράμη υδροβρωμική αντιστοιχούσα σε 20mg σιταλοπράμης.

VAROM® 40 mg: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει σιταλοπράμη υδροβρωμική αντιστοιχούσα σε 40mg σιταλοπράμης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: μονοϋδρική λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο είναι ενός συγκεκριμένου μεγέθους και λευκού χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

-Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. Προφυλακτική θεραπεία κατά των υποτροπών και της εμφάνισης νέων καταθλιπτικών επεισοδίων.

-Διαταραχή πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία.

-Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Κατάθλιψη

Ενήλικες

Η σιταλοπράμη πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 20 mg ημερησίως από του στόματος.

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 40 mg ημερησίως.

Διάρκεια θεραπείας

Η αντικαταθλιπτική δράση συνήθως εμφανίζεται μετά από 2 έως 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με τα αντικαταθλιπτικά είναι συμπτωματική και γι' αυτό το λόγο πρέπει να συνεχίζεται για το κατάλληλο

χρονικό διάστημα, συνήθως έως 6 μήνες μετά από την υποχώρηση των συμπτωμάτων ώστε να αποφευχθεί η υποτροπή. Σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια κατάθλιψης (μονοπολικής) η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να συνεχιστεί για αρκετά χρόνια ώστε να προληφθούν νέα επεισόδια.

Θεραπεία διαταραχής πανικού

Ενήλικες

Μία δόση των 10 mg συνιστάται για την πρώτη εβδομάδα πριν αυξηθεί σε 20 mg ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 40 mg ημερησίως.

Διάρκεια θεραπείας

Η μέγιστη αποτελεσματικότητα της σιταλοπράμης στη θεραπεία της διαταραχής πανικού επιτυγχάνεται μετά από περίπου 3 μήνες και η ανταπόκριση διατηρείται κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας.

Θεραπεία ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (OCD)

Συνιστάται αρχική δόση των 20 mg ημερησίως.

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 40 mg ημερησίως.

Διάρκεια θεραπείας

Η έναρξη της δράσης στη θεραπεία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (OCD) εμφανίζεται μέσα σε 2-4 εβδομάδες και υπάρχει περαιτέρω βελτίωση με τη πάροδο του χρόνου.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς η δόση θα πρέπει να μειωθεί στο μισό της συνιστώμενης δόσης, π.χ. 10-20mg ημερησίως. Η συνιστώμενη μέγιστη δόση για τους ηλικιωμένους ασθενείς είναι τα 20mg ημερησίως.

Παιδιά και έφηβοι (<18 ετών): Η σιταλοπράμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών βλέπε παράγραφο 4.4.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δεν απαιτείται η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Προσοχή συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, βλέπε ενότητα 5.2).

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δισκία: Αρχική δόση των 10mg ημερησίως για τις πρώτες δύο εβδομάδες συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 20 mg ημερησίως. Προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία (βλέπε ενότητα 5.2).

Ασθενείς με χαμηλή λειτουργικότητα του CYP2C19

Αρχική δόση των 10 mg ημερησίως για τις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας για τους ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι είναι βραδείς CYP2C19 μεταβολιστές. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στη μέγιστη δόση των 20 mg ημερησίως ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.2).

Συμπτώματα στέρησης από την διακοπή των SSRIs

Η αφνίδια διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν σταματά η θεραπεία με σιταλοπράμη η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά εντός χρονικού διαστήματος τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων, έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Εάν εμφανισθούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά από τη μείωση της δόσης ή κατά τη διακοπή της θεραπείας τότε θα πρέπει να εξετασθεί η επαναχορήγηση της προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης. Ακολούθως ο γιατρός μπορεί να συνεχίσει να μειώνει τη δόση αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία της σιταλοπράμης χορηγούνται σε μία ημερήσια δόση.

Τα δισκία της σιταλοπράμης μπορούν να λαμβάνονται οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ημέρας χωρίς να είναι απαραίτητη η λήψη τροφής.

Το VAROM® δεν κυκλοφορεί σε όλες τις αναφερόμενες από τα δοσολογικά σχήματα περιεκτικότητες και τα δισκία του δε διχοτομούνται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

MAOIs (αναστολείς μονοαμινοξειδάσης)

Η σιταλοπράμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO) (συμπεριλαμβανομένων της σελεγιλίνης) σε ημερήσιες δόσεις άνω των 10 mg / ημέρα. Η σιταλοπράμη δεν πρέπει να χορηγείται για δεκατέσσερις ημέρες μετά τη διακοπή ενός μη αναστρέψιμου MAOI ή για καθορισμένο χρόνο μετά από τη διακοπή ενός αναστρέψιμου MAOI (RIMA), έτσι όπως αναφέρεται στις οδηγίες συνταγογράφησης των RIMA. Οι MAOI δεν πρέπει να χορηγηθούν για επτά ημέρες μετά τη διακοπή της σιταλοπράμης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η σιταλοπράμη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με λινεζολίδη εκτός εάν υπάρχουν οι προϋποθέσεις για στενή παρακολούθηση και έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η σιταλοπράμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QTc ή συγγενές σύνδρομο μακρού QTc.

Η σιταλοπράμη αντενδείκνυται σε συγχορήγηση μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία, βλ. παράγραφο 4.2.

Χρήση από παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Τα αντικαταθλιπτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των παιδιών και των εφήβων κάτω των 18 ετών. Οι συμπεριφορές οι σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις για αυτοκτονία) και η εχθρική στάση (προεξάρχουσα επιθετικότητα, συμπεριφορά εναντίωσης και θυμός) παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες περισσότερο συχνά σε παιδιά και εφήβους οι οποίοι βρίσκονταν υπό θεραπεία με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, παρ'όλα αυτά, βασιζόμενοι στην κλινική εκτίμηση, ληφθεί η απόφαση για θεραπεία ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς.

Επιπλέον, δεν υπάρχουν μακροχρόνια στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους που να αφορούν στην ανάπτυξη, στην ωρίμανση και στη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη.

Παράδοξο άγχος

Μερικοί ασθενείς με διαταραχή πανικού πιθανόν να παρουσιάσουν έντονα συμπτώματα άγχους κατά την έναρξη της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά. Αυτή η παράδοξη αντίδραση συνήθως υποχωρεί μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Συνιστάται χαμηλή αρχική δόση ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης του παράδοξου άγχους (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπονατριαιμία

Η υπονατριαιμία, πιθανόν εξαιτίας της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί ως σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια με τη χρήση των SSRIs και είναι γενικά αντιστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Οι ηλικιωμένες γυναίκες ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικός ιδεασμός ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σκέψεων για αυτοκτονία, αυτοτραυματισμό και συμπεριφορά αυτοκτονίας (περιστατικά σχετικά με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός επιμένει έως ότου εμφανιστεί σημαντική υποχώρηση. Καθώς μπορεί να μην παρατηρηθεί βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων ή και περισσότερο της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου παρατηρηθεί η βελτίωση. Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι ο κίνδυνος για αυτοκτονία μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχικές διαταραχές για τις οποίες συνταγογραφείται η σιταλοπράμη, μπορούν επίσης να συσχετισθούν με αυξημένο κίνδυνο περιστατικών σχετικών με την αυτοκτονία. Επιπλέον αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με την μείζονα κατάθλιψη. Οι ίδιες προφυλάξεις οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη πρέπει να λαμβάνονται και σε ασθενείς με άλλες ψυχικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με ιστορικό σχετικό με αυτοκτονία ή αυτοί οι οποίοι εκδήλωσαν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτοκτονικού ιδεασμού ή απόπειρας αυτοκτονίας και πρέπει να βρίσκονται σε στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μια μετανάλυση από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες 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.

Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θα πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακοθεραπεία ειδικά στην έναρξη της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές) θα πρέπει να γνωρίζουν για την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανισθούν τα συμπτώματα αυτά.

Ακαθησία/Ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση των SSRIs/SNRIs έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθησίας η οποία χαρακτηρίζεται από υποκειμενική δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη του ασθενούς για συχνή μετακίνηση συνοδευόμενη από αδυναμία για να καθίσει κάτω ή ακόμη και να σταθεί. Το φαινόμενο αυτό υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Στους ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιζήμια.

Μανία

Στους ασθενείς με διπολική διαταραχή μπορεί να προκληθεί εμφάνιση μανίας. Εάν ο ασθενής εισέλθει σε φάση μανίας τότε η σιταλοπράμη πρέπει να διακοπεί.

Σπασμοί

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι ένας πιθανός κίνδυνος της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Η σιταλοπράμη θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει σπασμούς. Η σιταλοπράμη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ασταθή επιληψία και οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η σιταλοπράμη πρέπει να διακόπτεται αν υπάρχει αύξηση της συχνότητας των κρίσεων.

Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με ένα SSRI μπορεί να μεταβάλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και / ή από του στόματος υπογλυκαιμική αγωγή μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας.

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Σε σπάνιες περιπτώσεις, το σύνδρομο σεροτονίνης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs. Ο συνδυασμός των συμπτωμάτων όπως διέγερση, τρόμος, μυοκλονίες, και υπερθερμία μπορεί να υποδηλώνουν την ανάπτυξη αυτής της κατάστασης. Η θεραπεία με σιταλοπράμη πρέπει να διακοπεί αμέσως και ξεκινήσει συμπτωματική αγωγή.

Σεροτονινεργικά φάρμακα

Η σιταλοπράμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα με σεροτονινεργικές επιπτώσεις, όπως η σουματριπτάνη ή άλλες τριπτάνες, η τραμαδόλη, η οξιτρυπτάνη και η τρυπτοφάνη.

Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές του παρατεταμένου χρόνου ροής ή/και αιμορραγικές διαταραχές, όπως εκχυμώσεις γυναικολογικές ή γαστρεντερικές και λοιπές δερματικές ή βλεννογονικές αιμορραγίες με SSRI (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν SSRIs, ειδικότερα σε συγχορήγηση με δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.5).

ECT (ηλεκτροσπασμοθεραπεία)

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για συγχορήγηση των SSRIs και της ECT γι' αυτό το λόγο συνιστάται προσοχή.

St. John's Wort

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο συχνές κατά την ταυτόχρονη χρήση της σιταλοπράμης και φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν το St John's Wort (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο). Ως εκ τούτου η σιταλοπράμη και τα παρασκευάσματα του St John's Wort δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συμπτώματα στέρησης από τη θεραπεία τα οποία εμφανίζονται κατά τη διακοπή των SSRIs

Συμπτώματα στέρησης όταν διακόπτεται η θεραπεία είναι συνήθη, ιδιαίτερα όταν η διακοπή είναι απότομη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μία κλινική μελέτη πρόληψης της υποτροπής με τη σιταλοπράμη, ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν στο 40% των ασθενών έναντι του 20% των ασθενών οι οποίοι συνέχισαν τη θεραπεία με τη σιταλοπράμη.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης μπορεί να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της θεραπείας, της δόσης και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Οι πιο συνήθεις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ζάλη, αισθητικές διαταραχές, (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των παθολογικών ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή εμετός, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης. Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια προς μέτρια, αν και σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά ως προς την έντασή τους. Εμφανίζονται συνήθως μετά από λίγες μέρες από τη διακοπή της θεραπείας αλλά έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν μία δόση από παράλειψη.

Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι αυτοπεριοριζόμενα και υποχωρούν εντός 2 εβδομάδων, παρόλο που σε κάποια άτομα μπορεί να διαρκέσουν και περισσότερο (2-3 μήνες ή περισσότερο). Γι' αυτό το λόγο συνιστάται η σιταλοπράμη να μειώνεται σταδιακά όταν η θεραπεία πρέπει να διακοπεί μέσα σε χρονικό διάστημα κάποιων εβδομάδων ή μηνών, βάσει των αναγκών κάθε ασθενούς (βλ. "Συμπτώματα Στέρησης από τη θεραπεία τα οποία εμφανίζονται κατά τη διακοπή των SSRIs, Παράγραφος 4.2).

Ψύχωση

Θεραπεία ψυχωσικών ασθενών με αντικαταθλιπτικά μπορεί να αυξήσει τα ψυχωσικά συμπτώματα.

Παράταση του διαστήματος QTc.

Η σιταλοπράμη έχει βρεθεί ότι προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QTc. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QTc και κοιλιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία της, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαμία ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QTc ή άλλα καρδιακά νοσήματα (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.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαμία και υπομαγνησιαμία αυξάνουν τον κίνδυνο για κακοήθειες αρρυθμίες και θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη θεραπείας με σιταλοπράμη.

Ασθενείς με σταθερή καρδιακή νόσο που λαμβάνουν θεραπεία, θα πρέπει να ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ΗΚΓ.

Αν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιταλοπράμη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει ΗΚΓ.

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Οι SSRIs συμπεριλαμβανομένης και της σιταλοπράμης μπορεί να έχουν επίδραση στο μέγεθος της κόρης του οφθαλμού με αποτέλεσμα την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και γλαύκωμα κλειστής γωνίας, ειδικά σε ασθενείς με προδιάθεση. Η Σιταλοπράμη θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή ιστορικό γλαυκώματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες αλληλεπιδράσεις

Φαρμακοδυναμικές Αλληλεπιδράσεις

Σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο έχουν υπάρξει περιστατικά σεροτονινεργικού συνδρόμου με σιταλοπράμη και μοκλοβεμίδη και βουσπιρόνη.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Αναστολείς MAO

Η ταυτόχρονη χρήση σιταλοπράμης με αναστολείς MAO μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου σεροτονίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών και μερικές φορές θανατηφόρων αντιδράσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν SSRIs σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO), συμπεριλαμβανομένων του μη αναστρέψιμου MAO σελεγιλίνη και των αναστρέψιμων λινεζολίδη και μοκλοβεμίδη και σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα διακόψει την λήψη SSRI και έχουν ξεκινήσει τη λήψη MAOI.

Σε ορισμένες περιπτώσεις εκδηλώθηκαν χαρακτηριστικά παρόμοια εκείνων του συνδρόμου της σεροτονίνης. Τα συμπτώματα αλληλεπίδρασης μιας δραστικής ουσίας με MAOI περιλαμβάνουν: υπερθερμία, υπερτονία, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές

ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης που περιλαμβάνουν σύγχυση, ευερεθιστότητα και ακραία διέγερση, προοδευτικά εξελισσόμενη σε οξύ παραλήρημα και κόμα (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παράταση του διαστήματος QTc

Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες μεταξύ σιταλοπράμης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QTc δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Μία αθροιστική δράση της σιταλοπράμης και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση της σιταλοπράμης με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QTc όπως κατηγορίας IA και III αντιαρρυθμικά, αντιψυχωσικά (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίνης, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα αντιμικροβιακά (π.χ. σπαρφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη IV, πενταμιδίνη, ανθελονοσιακή θεραπεία, ιδίως η αλοφαντρίνη), ορισμένα αντισταμινικά (αστεμιζόλη, μιζολαστίνη) κλπ., αντενδείκνυται.

Πιμοζίδη

Συγχορήγηση μίας δόσης 2 mg πιμοζίδης σε ασθενείς σε θεραπεία με ρακεμική σιταλοπράμη 40 mg/ημέρα για 11 ημέρες προκαλεί αύξηση της AUC και της C_{max} της πιμοζίδης αν και όχι σταθερή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η συγχορήγηση της πιμοζίδης με την σιταλοπράμη έχει σαν αποτέλεσμα την μέση αύξηση του διαστήματος QTc για περίπου 10 msec. Εξ' αιτίας αυτής της αντίδρασης η οποία παρατηρείται με χαμηλή δόση της πιμοζίδης, η συγχορήγηση της σιταλοπράμης και της πιμοζίδης αντενδείκνυται.

Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή στη χρήση

Σελεγιλίνη (εκλεκτικός αναστολέας MAO-B)

Μία φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μελέτη με συγχορήγηση της σιταλοπράμης (20 mg ημερησίως) και της σελεγιλίνης (10 mg ημερησίως) (εκλεκτικός αναστολέας MAO-B) έδειξε μη κλινικά σχετιζόμενες αλληλεπιδράσεις. Η ταυτόχρονη χρήση σιταλοπράμης και σελεγιλίνης (σε δόσεις άνω των 10 mg ημερησίως) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σεροτονεργικά φαρμακευτικά σκευάσματα

Λίθιο και Τρυπτοφάνη

Δεν έχουν βρεθεί φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις σε κλινικές μελέτες στις οποίες η σιταλοπράμη δίνεται σε συγχορήγηση με λίθιο. Παρ'όλα αυτά υπάρχουν αναφορές ενισχυμένων δράσεων όταν τα SSRIs δίνονται με λίθιο ή τρυπτοφάνη και γι'αυτό το λόγο η συγχορηγούμενη χρήση της σιταλοπράμης με αυτά τα φαρμακευτικά σκευάσματα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Τακτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου θα πρέπει να συνεχιστεί όπως συνηθίζεται.

Η συγχορήγηση με σεροτονεργικά φαρμακευτικά σκευάσματα (πχ τραμαδόλη, σουματριπτάνη) μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση των σεροτονινεργικών δράσεων.

Έως ότου περαιτέρω πληροφορίες είναι διαθέσιμες, η ταυτόχρονη χρήση της σιταλοπράμης και των 5-HT αγωνιστών, όπως η σουματριπτάνη και άλλες τριπτάνες, δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

St. John's Wort

Μπορεί να εμφανισθούν δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των SSRIs και του φυτικού σκευάσματος St John's Wort (*Hypericum perforatum*) οι οποίες να έχουν σαν αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βλ. παράγραφο 4.4). Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις δεν έχουν διερευνηθεί.

Αιμορραγία

Απαιτείται προσοχή στους ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα σιταλοπράμη με αντιπηκτικά, με φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διπυριδαμόλη και τικλοπιδίνη ή άλλα φάρμακα (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά), που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θερμοπληξία

ECT (Ηλεκτροσπασμοθεραπεία)

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες οι οποίες να τεκμηριώνουν τους κινδύνους ή τα οφέλη της συνδυασμένης χρήσης της ηλεκτροσπασμοθεραπείας (ECT) και της σιταλοπράμης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλκοόλ

Δεν έχουν αναφερθεί φαρμακοδυναμικές ή φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της σιταλοπράμης και του αλκοόλ. Ωστόσο, ο συνδυασμός σιταλοπράμης και αλκοόλ δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν επιμήκυνση του διαστήματος QTc ή προκαλούν υποκαλιαιμία/υπομαγνησισαιμία

Απαιτείται προσοχή για την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων που προκαλούν παράταση του διαστήματος QTc ή προκαλούν υποκαλιαιμία / υπομαγνησισαιμία συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων, όπως η σιταλοπράμη, μπορεί να παρατείνουν ενδεχομένως το διάστημα QTc.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον επιληπτικό ουδό

Οι SSRIs μπορεί να μειώσουν τον επιληπτικό ουδό. Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιούν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να μειώσουν τον επιληπτικό ουδό (π.χ. αντικαταθλιπτικά [SSRIs], νευροληπτικά [θειοξανθίνες και βουτυροφαινόνες]), mefloquin, βουπροπιόνη και τραμαδόλη).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η βιομετατροπή της σιταλοπράμης σε διμεθυλσιταλοπράμη επιτυγχάνεται μέσω του CYP2C19 (περίπου 38%), του CYP3A4 (περίπου 31%) και του CYP2D6 (περίπου 31%) ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Το γεγονός ότι η σιταλοπράμη μεταβολίζεται από περισσότερα του ενός CYP σημαίνει ότι η αναστολή της βιομετατροπής της είναι λιγότερο πιθανή καθώς η αναστολή ενός ενζύμου μπορεί να αντισταθμιστεί από μια άλλη. Για τον λόγο αυτό η συγχρόνηση της σιταλοπράμης με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα έχει πολύ μικρή πιθανότητα για πρόκληση φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Τροφές

Η απορρόφηση και άλλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σιταλοπράμης δεν έχει αναφερθεί ότι επηρεάζεται από το φαγητό.

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υποκαλιαιμία/υπομαγνησισαιμία

Απαιτείται προσοχή στην ταυτόχρονη χρήση με φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία/υπομαγνησισαιμία, καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο κακοήθους αρρυθμίας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Δράση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στη φαρμακοκινητική της σιταλοπράμης

Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη (ισχυρός αναστολέας CYP3A4) δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της σιταλοπράμης.

Μία μελέτη φαρμακοκινητικής με λίθιο και σιταλοπράμη δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. (βλέπε παραπάνω).

Η σιμετιδίνη (ισχυρός αναστολέας των CYP2D6, 3A4 και 1A2) προκάλεσε μέτριου βαθμού αύξηση στα επίπεδα της σταθερής κατάστασης της σιταλοπράμης. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση σιταλοπράμη σε συνδυασμό με σιμετιδίνη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της σιταλοπράμης.

Επιδράσεις της σιταλοπράμης σε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα

Μία μελέτη φαρμακοδυναμικής/φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές με τη συγχορήγηση της σιταλοπράμης και της μετοπρολόλης (υπόστρωμα του CYP2D6) έδειξε διπλάσια αύξηση των συγκεντρώσεων της μετοπρολόλης αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση της δράσης της μετοπρολόλης στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό. Συνιστάται προσοχή όταν η μετοπρολόλη και η σιταλοπράμη συγχωρηθούνται. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να δικαιολογηθεί.

Η σιταλοπράμη και η διμεθυλσιταλοπράμη είναι αμελητέοι αναστολείς των CYP2C9, CYP2E1 και CYP3A4, και ασθενείς μόνο αναστολείς των CYP1A2, CYP2C19 και CYP2D6 σε σύγκριση με άλλα SSRI τα οποία θεωρούνται ισχυροί αναστολείς.

Λεβοπρομαζίνη, διγοξίνη, καρβαμαζεπίνη

Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή ή παρατηρήθηκαν μόνο πολύ μικρές μεταβολές μη κλινικά σημαντικές όταν η σιταλοπράμη χορηγείται με ουσίες που μεταβολίζονται στα υποστρώματα CYP1A2 (κλοζαπίνη και θεοφυλλίνη), CYP2C9 (βαρφαρίνη), CYP2C19 (ιμιπραμίνη και μεφαιντοΐνη), CYP2D6 (σπαρτεΐνη, ιμιπραμίνη, αμιτριπτιλίνη, ρισπεριδόνη) και CYP3A4 (βαρφαρίνη, καρβαμαζεπίνη (και του μεταβολίτη της οξυκαρβαμαζεπίνη) και τριαζολάμη).

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της σιταλοπράμης και της λεβομεπρομαζίνης, ή της διγοξίνης.

Δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής καμία επίδραση δεν παρατηρήθηκε στα επίπεδα είτε της σιταλοπράμης είτε της ιμιπραμίνης, αν και τα επίπεδα της δεσιπραμίνης, του βασικού μεταβολίτη της ιμιπραμίνης αυξήθηκε. Όταν η δεσιπραμίνη συνδυάζεται με σιταλοπράμη, έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της δεσιπραμίνης στο πλάσμα. Η μείωση της δόσης της δεσιπραμίνης μπορεί να απαιτηθεί.

4.6 Γονιμότητα, Κύηση και Θηλασμός

Κύηση

Δημοσιευμένα στοιχεία για έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 2500 εκβάσεις έκθεσης), δεν καταδεικνύουν δυσμορφίες και έμβρυο/νεογνική τοξικότητα. Ωστόσο, η σιταλοπράμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη και μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου / οφέλους.

Τα νεογνά πρέπει να παρακολουθούνται εάν η μητέρα συνεχίζει τη θεραπεία με σιταλοπράμη στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο. Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στα νεογνά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αγωγή με SSRI/SNRI κατά τα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσφορία, κυάνωση, άπνοια, σπασμοί, μεταβολές της θερμοκρασίας του σώματος, δυσκολία στη πρόσληψη τροφής, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρτονια, υποτονία, υπερδιέγερση, τρόμος, έντονη κινητικότητα, ευερεθιστότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται είτε σε σεροτονεργικές δράσεις ή να είναι συμπτώματα στέρησης. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι επιπλοκές αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24 ώρες) μετά τον τοκετό.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν πως η χρήση των SSRIs κατά την κύηση, ιδιαίτερα κατά το τελικό στάδιο της κύησης, είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε αφορούσε σε περίπου 5 περιστατικά ανά 1000 κύσεις. Στο γενικό πληθυσμό, σημειώνονται 1 έως 2 περιστατικά PPHN ανά 1000 κύσεις.

Θηλασμός

Η σιταλοπράμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Υπολογίζεται ότι το θηλάζον νεογνό λαμβάνει περίπου 5% της σχετιζόμενης με το βάρος μητρικής ημερήσιας δόσης (σε mg/kg). Καθόλου ή μόνο ελάχιστα συμβάντα έχουν παρατηρηθεί στα παιδιά. Παρ' όλα αυτά οι υπάρχουσες πληροφορίες είναι ανεπαρκείς για την αξιολόγηση του κινδύνου στο παιδί. Συνιστάται προσοχή.

Γονιμότητα

Δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η σιταλοπράμη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3). Αναφορές από χρήση SSRIs σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη. Επιπτώσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι σήμερα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σιταλοπράμη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Τα ψυχοδραστικά φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ικανότητα κρίσης και αντίδρασης σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα αποτελέσματα αυτά και να προειδοποιούνται για το ότι η ικανότητά τους να οδηγήσουν αυτοκίνητο ή να χειριστούν μηχανήματα μπορεί να επηρεαστεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της σιταλοπράμης είναι γενικά ήπιες και παροδικές. Είναι περισσότερο συχνές κατά τη διάρκεια της πρώτης ή και της δεύτερης εβδομάδας θεραπείας και συνήθως εξαλείφονται σταδιακά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με τους προτεινόμενους από το MedDRA όρους.

Οι παρακάτω αντιδράσεις φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενες: Αυξημένη εφίδρωση, ξηροστομία, αϋπνία, υπνηλία, διάρροια, ναυτία και κόπωση.

Ο πίνακας δείχνει με βάση τη συχνότητα εμφάνισης τις ανεπιθύμητες ενέργειες των SSRIs και/ή της σιταλοπράμης οι οποίες παρατηρήθηκαν σε $\geq 1\%$ των ασθενών είτε στις διπλά τυφλά ελεγχόμενες

με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες είτε στη μετεγκριτική χρονική περίοδο. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ με $< 1/10$), Όχι Συχνές ($\geq 1/1000$ με $\leq 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10000$ με $\leq 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($\leq 1/10000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Υπερευαισθησία Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Μη γνωστές	Απρόσφορη έκκριση ADH
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μείωση όρεξης, μείωση βάρους
	Όχι Συχνές	Αύξηση όρεξης, αύξηση βάρους
	Σπάνιες	Υπονατριαιμία
	Μη γνωστές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διέγερση, μείωση της libido, άγχος, νευρικότητα, σύγχυση, μη φυσιολογικός οργασμός (στις γυναίκες), μη φυσιολογικά όνειρα
	Όχι Συχνές	Επιθετικότητα, αποπροσανατολισμός, ψευδαισθήσεις, μανία
	Μη γνωστές	Κρίση πανικού, βρουξισμός (βρυγμός), ανησυχία, αυτοκτονικές σκέψεις, αυτοκτονική συμπεριφορά ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$)	Υπνηλία, αϋπνία, κεφαλαλγία
	Συχνές	Τρόμος, παραισθήσεις, ζάλη, διαταραχή προσοχής
	Όχι Συχνές	Λιποθυμικό επεισόδιο
	Σπάνιες	Σπασμοί grand mal, δυσκινησία, διαταραχή γεύσης
	Μη γνωστές	Σπασμοί, σεροτονινεργικό σύνδρομο – εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ακαθυσία, διαταραχή κινητικότητας
Οφθαλμικές Διαταραχές	Μη γνωστές	Προβλήματα όρασης
	Όχι Συχνές	Μυδρίαση
Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου	Συχνές	Εμβοή ωτών
Καρδιακές διαταραχές	Όχι Συχνές	Βραδυκαρδία, ταχυκαρδία
	Μη γνωστές	Παρατεταμένο διάστημα QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες	Αιμορραγία
	Μη γνωστές	Ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Χασμουρητό
	Μη γνωστές	Επίσταξη
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	Πολύ Συχνές	Ξηροστομία, ναυτία
	Συχνές	Διάρροια, εμετός, δυσκοιλιότητα
	Μη γνωστές	Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας από το ορθό)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες	Ηπατίτιδα
	Μη γνωστές	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	Πολύ Συχνές	Αυξημένη εφίδρωση
	Συχνές	Κνησμός
	Όχι Συχνές	Κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα, πορφύρα, φωτοευαισθησία
	Μη γνωστές	Εκχύμωση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία, αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι Συχνές	Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και μαστού	Συχνές	Ανικανότητα, διαταραχή εκσπερμάτισης Αδυναμία εκσπερμάτισης
	Όχι Συχνές	Γυναίκες: Μηνορραγία
	Μη γνωστές	Γυναίκες: Μηνορραγία Άνδρες: Πριαπισμός, γαλακτόρροια
Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, παραισθησία
	Όχι Συχνές	Οίδημα

Αριθμός ασθενών: σιταλοπράμη / placebo = 1346 / 545.

¹ Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιταλοπράμη ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παράταση του διαστήματος QTc

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QTc και κοιλιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαμία, ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QTc ή άλλα καρδιακά νοσήματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 και 5.1).

Κατάγματα των οστών

Οι επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστικών καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs). Ο υποκείμενος μηχανισμός για αυτό τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

Συμπτώματα στέρησης τα οποία παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με SSRI

Η διακοπή της σιταλοπράμης (ιδιαίτερα όταν είναι απότομη) συχνά προκαλεί συμπτώματα στέρησης. Ζάλη, αισθητηριακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και διαταραγμένων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή εμετός, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές όρασης είναι οι πιο συχνές αναφερόμενες αντιδράσεις. Γενικά αυτά τα συμβάντα είναι ήπια προς μέτρια και είναι αυτοπεριοριζόμενα παρόλο που σε κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι και σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Γι αυτό το λόγο συνιστάται, όταν πλέον δεν απαιτείται η θεραπεία με σιταλοπράμη, σταδιακή διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης 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 για την υπερδοσολογία της σιταλοπράμης είναι περιορισμένα και αρκετές περιπτώσεις περιλαμβάνουν συγχορήγηση με άλλα φάρμακα / αλκοόλ. Θανατηφόρα περιστατικά από υπερδοσολογία μόνο με σιταλοπράμη έχουν αναφερθεί, αλλά η πλειονότητα των θανατηφόρων περιστατικών περιλαμβάνει υπερδοσολογία και άλλων συγχορηγούμενων φαρμάκων.

Συμπτώματα

Τα ακόλουθα συμπτώματα έχουν παρατηρηθεί σε υπερδοσολογία της σιταλοπράμης: σπασμοί, ταχυκαρδία, υπνηλία, παράταση του διαστήματος QTc, κόμα, έμετος, τρόμος, υπόταση, καρδιακή ανακοπή, ναυτία, σύνδρομο σεροτονίνης, διέγερση, βραδυκαρδία, ζάλη, σκελικός αποκλεισμός, παράταση του QRS, υπέρταση και μυδρίαση, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, λήθαργος, εφίδρωση, κυάνωση, υπεραερισμός και κολπική και κοιλιακή αρρυθμία.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη σιταλοπράμη. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο ενεργοποιημένος άνθρακας, οσμωτικά καθαρτικό εργασίας (όπως θειικό νάτριο) και η εκκένωση του στομάχου θα πρέπει να εξετάζεται. Αν η συνείδηση είναι μειωμένη ο ασθενής πρέπει να διασωληνωθεί. Το ΗΚΓ και τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας με ΗΚΓ σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια / βραδυαρρυθμίες, σε ασθενείς που λαμβάνουν

ταυτόχρονα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QTc, ή σε ασθενείς με διαταραχές στο μεταβολισμό, π.χ. ηπατική δυσλειτουργία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης

Κωδικός ATC: N06AB04

Μηχανισμός δράσης

Οι βιοχημικές μελέτες και οι μελέτες συμπεριφοράς έχουν δείξει ότι η σιταλοπράμη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της πρόσληψης της σεροτονίνης (5-HT). Ανοχή στην ανασταλτική δράση της πρόσληψης -HT- δεν προκαλείται από τη μακρόχρονη θεραπεία με τη σιταλοπράμη.

Η σιταλοπράμη είναι εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) χωρίς ή με μικρή δράση στη πρόσληψη της νοραδρεναλίνης (NA), της ντοπαμίνης (DA) και του γάμμα αμινοβουτυρικού οξέος (GABA).

Σε αντίθεση με πολλά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μερικά από τα νεότερα SSRI's, η σιταλοπράμη δεν έχει ή έχει πολύ χαμηλή χημική συγγένεια με μία σειρά υποδοχέων περιλαμβανομένων των υποδοχέων 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ και D₂, α₁-, α₂- αδρενεργικών υποδοχέων, ισταμινεργικών H₁, μουσκαρινικών χολινεργικών, υποδοχέων βενζοδιαζεπινών, και υποδοχέων οπιοειδών. Μία σειρά λειτουργικών δοκιμασιών *in vitro* σε μεμονωμένα όργανα καθώς και σε λειτουργικές δοκιμασίες *in vivo* έχει επιβεβαιώσει την απουσία της χημικής συγγένειας με τους υποδοχείς. Αυτή η απουσία δράσεων στους υποδοχείς μπορεί να εξηγήσει γιατί η σιταλοπράμη προκαλεί λιγότερες από τις κλασσικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η ξηροστομία, οι διαταραχές στη λειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου, το θάμβος της όρασης, η υπνηλία, η καρδιοτοξικότητα και η ορθοστατική υπόταση.

Οι κύριοι μεταβολίτες της σιταλοπράμης είναι όλοι SSRIs παρόλο που οι αναλογίες ισχύος και εκλεκτικότητας είναι χαμηλότερες από αυτές της σιταλοπράμης. Παρ' όλα αυτά οι αναλογίες της εκλεκτικότητας των μεταβολιτών είναι υψηλότερες από αυτές πολλών άλλων νεότερων SSRIs. Οι μεταβολίτες δεν συνεισφέρουν στη συνολική αντικαταθλιπτική δράση.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η καταστολή του REM σταδίου του ύπνου θεωρείται δείκτης της αντικαταθλιπτικής δράσης. Όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι άλλοι SSRI's και οι αναστολείς MAO, η σιταλοπράμη καταστέλλει τον ύπνο REM και αυξάνει τον ύπνο βραδέων κυμάτων.

Παρότι η σιταλοπράμη δεν συνδέεται με τους υποδοχείς των οπιοειδών ενισχύει το αναλγητικό αποτέλεσμα των συνήθως χορηγούμενων αναλγητικών.

Η σιταλοπράμη στον άνθρωπο δεν διαταράσσει τη γνωσιακή (νοητική λειτουργία) και την ψυχοκινητική απόδοση και δεν έχει καταπραϊντικές ιδιότητες ούτε μόνη της ούτε συγχορηγούμενη με αλκοόλ.

Η σιταλοπράμη δεν μείωσε τη ροή σιέλου σε μια μελέτη μονής δόσης σε εθελοντές και σε καμία μελέτη σε υγιείς εθελοντές δεν είχε σημαντική επίδραση στις καρδιαγγειακές παραμέτρους. Η

σιταλοπράμη δεν έχει επίδραση στα επίπεδα ορού της αυξητικής ορμόνης. Η σιταλοπράμη όπως και τα άλλα SSRI's μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα πλάσματος της προλακτίνης, που οφείλεται στη δευτερογενή δράση της σεροτονίνης στην έκκριση της προλακτίνης, η οποία όμως είναι μη κλινικά σημαντική.

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, ΗΚΓ μελέτη σε υγιή άτομα, η μεταβολή από την αρχική τιμή του QTc (διόρθωση Fridericia) ήταν 7,5 (90% CI 5.9-9.1) msec στη δόση των 20 mg / ημέρα και 16.7 (90% CI 15,0 έως 18,4) msec στη δόση των 60 mg / ημέρα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 και 4.9).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση είναι σχεδόν πλήρης και εξαρτώμενη από την πρόσληψη τροφής (T_{max} μέση 3 ώρες). Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 80%.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V_d) είναι περίπου 12-17 L/kg. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μικρότερη από 80% για τη σιταλοπράμη και τους κύριους μεταβολίτες της.

Βιομετατροπή

Η σιταλοπράμη μεταβολίζεται στη δραστική διμεθυλσιταλοπράμη, διδεμεθυλσιταλοπράμη, σιταλοπράμη-N-οξειδωμένη και σε αδρανές διαμινικό προπιονικό οξικό παράγωγο. Όλοι οι δραστικοί μεταβολίτες είναι επίσης SSRI's, έστω και μικρότερης ισχύος από τη μητρική δραστική ουσία. Η μη μεταβολισμένη σιταλοπράμη είναι η κύρια δραστική ουσία στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις της διμεθυλσιταλοπράμης και της διδεμεθυλσιταλοπράμης είναι συνήθως 30-50% και 5-10% των συγκεντρώσεων της σιταλοπράμης αντίστοιχα. Η βιομετατροπή της σιταλοπράμης σε διμεθυλσιταλοπράμη γίνεται με τη διαμεσολάβηση του CYP2C19 (περίπου 38%), του CYP3A4 (περίπου 31%) και του CYP2D6 (περίπου 31%).

Απέκκριση

Ο χρόνος ημίσειας ζωής στην απέκκριση ($T_{1/2}$) είναι περίπου 1½ ημέρες και η συστηματική κάθαρση πλάσματος της σιταλοπράμης (Cl_s) είναι περίπου 0.3-0.4 L/min, και η από του στόματος κάθαρση πλάσματος (Cl_{oral}) είναι περίπου 0.4 L/min.

Η σιταλοπράμη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του ήπατος (85 %) και η εναπομένουσα (15 %) μέσω των νεφρών: 12-23% των ημερήσιων δόσεων απεκκρίνεται από τα ούρα ως μη μεταβολισμένη σιταλοπράμη. Η ηπατική κάθαρση (υπολειμματική) είναι περίπου 0.3 L/min και η νεφρική κάθαρση 0.05-0.08 L/min.

Γραμμικότητα

Η κινητική είναι γραμμική. Σταθερή κατάσταση στα επίπεδα πλάσματος επιτυγχάνονται σε 1-2 εβδομάδες. Μέσες συγκεντρώσεις των 300 nmol/L (165-405 nmol/L) επιτυγχάνονται με ημερήσια δόση 40 mg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)

Μεγαλύτεροι χρόνοι ημίσειας ζωής (1,5-3,75 ημέρες) και μειωμένες τιμές κάθαρσης (0,08-0,3 L/min) εξ αιτίας του μειωμένου ρυθμού μεταβολισμού έχουν εμφανισθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου διπλάσια στους ηλικιωμένους από αυτά σε νεότερους ασθενείς οι οποίοι ήταν σε θεραπεία με την ίδια δόση.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η σιταλοπράμη απεκκρίνεται πιο αργά σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της σιταλοπράμης είναι περίπου διπλάσιος και οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου διπλάσιες από αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία μετά από χορήγηση της ίδιας δόσης.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η σιταλοπράμη απεκκρίνεται πιο αργά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια χωρίς αυτό να έχει κάποια κύρια επίπτωση στη φαρμακοκινητική της σιταλοπράμης. Επί του παρόντος δεν υπάρχει διαθέσιμη πληροφορία για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 20 mL/min).

Πολυμορφισμός

Οι έρευνες *In vivo* έχουν καταδείξει ότι ο μεταβολισμός της σιταλοπράμης δεν δείχνει κλινικά σημαντικό πολυμορφισμό στην οξείδωση της σπαρτεΐνης / δεβρυσοκίνης (CYP2D6). Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι βραδείς CYP2C19 μεταβολιστές, συνιστάται αρχική δόση 10mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2)

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Οξεία τοξικότητα

Η σιταλοπράμη έχει χαμηλή οξεία τοξικότητα

Χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας δεν υπήρξαν ανησυχητικά ευρήματα για τη θεραπευτική χρήση της σιταλοπράμης.

Μελέτες αναπαραγωγής

Στηριζόμενοι σε δεδομένα από μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή (τμήμα I, II και III) δεν υφίσταται λόγος να υπάρξει κάποια ιδιαίτερη ανησυχία για τη χρήση της σιταλοπράμης σε γυναίκες οι οποίες είναι εν δυνάμει ικανές για τεκνοποίηση.

Οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε ποντίκια σε δόσεις των 56 mg/kg/day, οι οποίες προκαλούν μητρική τοξικότητα έδειξαν οστικές ανωμαλίες στη περιοχή της σπονδυλικής στήλης και των πλευρών. Τα επίπεδα πλάσματος στη μητέρα ήταν τότε 2-3 φορές μεγαλύτερα από τη θεραπευτική συγκέντρωση στον άνθρωπο. Στα ποντίκια η σιταλοπράμη δεν είχε κάποια επίδραση στη γονιμότητα, στην κύηση και την ανάπτυξη του νεογνού αλλά μείωσε το βάρος γέννησης των νεογνών. Η σιταλοπράμη και οι μεταβολίτες της φθάνουν σε εμβρυϊκές συγκεντρώσεις οι οποίες είναι 10-15 φορές τα μητρικά επίπεδα πλάσματος.

Δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η σιταλοπράμη προκαλεί μείωση του δείκτη γονιμότητας και εγκυμοσύνης, μείωση του αριθμού εμφυτεύσεων και ανωμαλίες στο σπέρμα κατά την υπερβολική έκθεση.

Μετάλλαξη και καρκινογένεση

Η σιταλοπράμη δεν προκαλεί μετάλλαξη και καρκινογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Lactose monohydrate, Starch maize, Cellulose microcrystalline, Glycerol, Copovidone, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate.

Επικάλυψη:

Methocel E5 Premium EP, Titanium Dioxide E 171, Macrogol.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Τα δισκία VAROM φυλάσσονται σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

VAROM 20 mg

Κουτί που περιέχει 14 ή 28 δισκία σε blisters.

VAROM 40 mg

Κουτί που περιέχει 14 ή 28 δισκία σε blisters.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LYOFIN LTD

Δερβενακίων 38, 15344 Γέρακας Αττικής.

Τηλ.: 210 6393944

Φαξ: 210 6619944

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VAROM® 20MG/TAB:

VAROM® 40MG/TAB:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΔΙΑΘΕΣΗ

Μόνο με ιατρική συνταγή