**1.** **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Escitalopram/Actavis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Escitalopram/Actavis 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Escitalopram/Actavis 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Escitalopram/Actavis 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

*Escitalopram/Actavis 5 mg*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg εσιταλοπράμης (με τη μορφή οξαλικής εσιταλοπράμης)

*Escitalopram/Actavis 10 mg*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εσιταλοπράμης (με τη μορφή οξαλικής εσιταλοπράμης)

*Escitalopram/Actavis 15 mg*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg εσιταλοπράμης (με τη μορφή οξαλικής εσιταλοπράμης)

*Escitalopram/Actavis 20 mg*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg εσιταλοπράμης (με τη μορφή οξαλικής εσιταλοπράμης)

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

*Escitalopram/Actavis 5 mg*

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, λευκού χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (διαμέτρου 6 mm) με την ένδειξη “Ε” στη μία πλευρά.

*Escitalopram/Actavis 10 mg*

Οβάλ, αμφίκυρτο, λευκού χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (διαμέτρου 6,4 x 9,25 mm) με χαραγή στη μία πλευρά, χαραγή στα πλάγια και την ένδειξη “Ε” στην άλλη. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

*Escitalopram/Actavis 15 mg*

Οβάλ, αμφίκυρτο, λευκού χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (διαμέτρου 7,3 x 10,6 mm) με χαραγή στη μία πλευρά, χαραγή στα πλάγια και την ένδειξη “Ε-” στην άλλη. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

*Escitalopram/Actavis 20 mg*

Οβάλ, αμφίκυρτο, λευκού χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (διαμέτρου 8 x 11,7 mm) με χαραγή στη μία πλευρά, χαραγή στα πλάγια και την ένδειξη “Ε” στην άλλη. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

**4. Κλινικεσ πληροφοριεσ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία

- των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων

- της διαταραχής πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία

- της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής (κοινωνική φοβία)

- της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τρόπος χορήγησης

Η ασφάλεια των ημερήσιων δόσεων άνω των 20 mg δεν έχει καταδειχθεί.

Το Escitalopram/Actavis χορηγείται ως μία μονή ημερήσια δόση και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Δοσολογία

*Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια*

Η συνήθης δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με τη μεμονωμένη ανταπόκριση του ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως ένα μέγιστο επίπεδο 20 mg ημερησίως.

Συνήθως 2-4 εβδομάδες είναι απαραίτητες για την επίτευξη αντικαταθλιπτικής δράσης. Μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων, απαιτείται θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες για την εδραίωση της ανταπόκρισης.

*Διαταραχή πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία*

Μία αρχική δόση 5 mg συνιστάται για την πρώτη εβδομάδα πριν από την αύξηση της δόσης σε 10 mg ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, έως ένα μέγιστο επίπεδο 20 mg ημερησίως, ανάλογα με τη μεμονωμένη ανταπόκριση του ασθενούς.

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

*Κοινωνική αγχώδης διαταραχή*

Η συνήθης δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Συνήθως 2-4 εβδομάδες είναι απαραίτητες για την επίτευξη της ανακούφισης των συμπτωμάτων. Η δόση μπορεί επακολούθως, ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε μεμονωμένου ασθενούς, να μειωθεί σε 5 mg ή να αυξηθεί σε ένα μέγιστο επίπεδο 20 mg ημερησίως.

Η κοινωνική αγχώδης διαταραχή είναι μία νόσος με χρόνια πορεία, και συνιστάται θεραπεία για 12 εβδομάδες για την εδραίωση της ανταπόκρισης. Η μακροχρόνια θεραπεία των ανταποκριθέντων έχει μελετηθεί για 6 μήνες και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης της, σε κάθε μεμονωμένο ασθενή, για την πρόληψη της υποτροπής. Τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η κοινωνική αγχώδης διαταραχή είναι ένας καλώς καθορισμένος διαγνωστικός όρος μίας συγκεκριμένης διαταραχής, ο οποίος δεν θα πρέπει να συγχέεται με την υπερβολική κοινωνική αμηχανία. Η φαρμακοθεραπεία ενδείκνυται μόνον εάν η διαταραχή έχει σημαντική επίδραση στις επαγγελματικές και τις κοινωνικές δραστηριότητες.

Η θέση αυτής της θεραπείας σε σύγκριση με τη γνωστική συμπεριφορική θεραπεία δεν έχει αξιολογηθεί. Η φαρμακοθεραπεία είναι μέρος μίας συνολικής θεραπευτικής στρατηγικής.

*Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή*

Η αρχική δοσολογία είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε μεμονωμένου ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως ένα μέγιστο επίπεδο 20 mg ημερησίως.

Καθώς η OCD είναι μία χρόνια νόσος, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται για μία επαρκή χρονική περίοδο για τη διασφάλιση του ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Τα οφέλη της θεραπείας και η δόση θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 5.1).

*Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 65 ετών)*

Η αρχική δοσολογία είναι 5 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Η αποτελεσματικότητα του Escitalopram/Actavis στην κοινωνική αγχώδη διαταραχή δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

*Παιδιατρικός πληθυσμός(< 18 ετών)*

Το Escitalopram/Actavis δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ παράγραφο 4.4).

*Μειωμένη νεφρική λειτουργία*

Καμία δοσολογική ρύθμιση δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια πλημμελή νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία (CLCR λιγότερο από 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

*Μειωμένη ηπατική λειτουργία*

Μία αρχική δόση 5 mg ημερησίως για τις πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια πλημμελή ηπατική λειτουργία. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε μεμονωμένου ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 10 mg ημερησίως. Προσοχή και ιδιαίτερα προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ασθενείς με πτωχή μεταβολική ικανότητα όσον αφορά στο CYP2C19*

Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν πτωχή μεταβολική ικανότητα όσον αφορά στο CYP2C19, συνιστάται μία αρχική δόση 5 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων θεραπείας. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε μεμονωμένου ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 10 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

*Διακοπή της θεραπείας*

Η αιφνίδια διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να αποφεύγεται. Κατά τη διακοπή της θεραπείας με Escitalopram/Actavis , η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά εντός μίας περιόδου τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά από μία μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανέναρξης της προηγουμένως συνταγογραφηθείσας δόσης. Επακολούθως, ο γιατρός μπορεί να συνεχίσει να μειώνει τη δόση, αλλά με έναν περισσότερο σταδιακό ρυθμό.

Για τις διαφορετικές δοσολογίες διατίθενται τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg, 10 mg, 15 mg και 20 mg.

**4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

- Η ταυτόχρονη θεραπεία με μη εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς ΜΑΟ) αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης με διέγερση, τρόμο, υπερθερμία κ.λπ. (βλ. παράγραφο 4.5)

- Ο συνδυασμός της εσιταλοπράμης με *αναστρέψιμους* αναστολείς ΜΑΟ-Α (π.χ. μοκλοβεμίδη) ή με τον *αναστρέψιμο μη εκλεκτικό* αναστολέα ΜΑΟ λινεζολίδη αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου έναρξης συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.5)

- Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT ή με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QT

- Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος 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 SSRI (Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Escitalopram/Actavis δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορά που σχετίζεται με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), και εχθρικότητα (κατά κύριο λόγο επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δομικές μεταξύ παιδιών και εφήβων που λάμβαναν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, βάσει των κλινικών αναγκών, ληφθεί τελικά η απόφαση χορήγησης θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους που αφορούν στην ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωσιακή και συμπεριφεριολογική ανάπτυξη.

*Παράδοξο άγχος*

Ορισμένοι ασθενείς με διαταραχή πανικού μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα συμπτώματα άγχους κατά την έναρξη της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά. Αυτή η παράδοξη αντίδραση συνήθως υποχωρεί εντός δύο εβδομάδων κατά τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Μία χαμηλή δόση έναρξης συνιστάται για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης μίας αγχογόνου επίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

*Σπασμοί*

Η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει σπασμούς πρώτη φορά ή εάν παρουσιαστεί αύξηση της συχνότητας των σπασμών (σε ασθενείς με προγενέστερη διάγνωση επιληψίας). Η χορήγηση SSRI θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ασταθή επιληψία και οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

*Μανία*

Οι SSRI θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας / υπομανίας. Η χορήγηση των SSRI θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή εισέρχεται στη μανιακή φάση.

*Σακχαρώδης διαβήτης*

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με έναν SSRI μπορεί να μεταβάλλει τον γλυκαιμικό έλεγχο (υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία). Μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δοσολογίας της ινσουλίνης ή/και των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων.

*Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση*

Η κατάθλιψη σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτο-τραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάματα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Αυτός ο κίνδυνος εμμένει έως ότου σημειωθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως την εμφάνιση μίας τέτοιας βελτίωσης. Αποτελεί γενική κλινική πείρα ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές παθήσεις για τις οποίες συνταγογραφείται το Escitalopram/Actavis μπορούν επίσης να σχετιστούν με έναν αυξημένο κίνδυνο σχετιζόμενων με αυτοκτονία συμβαμάτων. Επιπροσθέτως, αυτές οι παθήσεις μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Οι ίδιες προφυλάξεις που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, θα πρέπει συνεπώς να παρατηρούνται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με ένα ιστορικό σχετιζόμενων με αυτοκτονία συμβαμάτων ή εκείνοι που εμφανίζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή απόπειρας αυτοκτονίας, και θα πρέπει να υπόκεινται σε προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε έναν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Μία στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδιαιτέρως εκείνων σε υψηλό κίνδυνο θα πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακοθεραπεία ιδιαιτέρως την πρώιμη θεραπεία και τις επακόλουθες δοσολογικές μεταβολές.

Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για την εμφάνιση τυχόν κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων μεταβολών στη συμπεριφορά και για την αναζήτηση ιατρικής συμβουλής αμέσως, εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα.

*Ακαθησία / ψυχοκινητική ανησυχία*

Η χρήση SSRI/SNRI έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και την ανάγκη κίνησης που συχνά συνοδεύεται από μία ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να σταθεί ακίνητος. Κάτι τέτοιο είναι περισσότερο πιθανό να εμφανιστεί εντός των πρώτων ελάχιστων εβδομάδων θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

*Υπονατριαιμία*

Υπονατριαιμία, η οποία πιθανώς οφείλεται στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί σπανίως με τη χρήση SSRI και εν γένει υποχωρεί με τη διακοπή της θεραπείας. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με κίρρωση, ή όταν γίνεται χρήση σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που προκαλούν υπονατριαιμία.

*Αιμορραγία*

Έχουν υπάρξει αναφορές ανωμαλιών δερματικής αιμορραγίας, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα με τη χρήση SSRI. Προσοχή συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRI, ιδιαιτέρως κατά την ταυτόχρονη χρήση με από του στόματος αντιπηκτικά, με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά και φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τικλοδιπίνη και διπυριδαμόλη), όπως επίσης και σε ασθενείς με γνωστές αιμορραγικές τάσεις.

*Ηλεκτροσπασμοθεραπεία*

Υπάρχει περιορισμένη κλινική πείρα με την ταυτόχρονη χορήγηση SSRI και ηλεκτροσπασμοθεραπείας, συνεπώς συνιστάται προσοχή.

*Σύνδρομο σεροτονίνης*

Συνιστάται προσοχή εάν η εσιταλοπράμη χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα με σεροτονινεργικές επιδράσεις, όπως η σουματρυπτάνη ή άλλες τρυπτάνες, η τραμαδόλη και η τρυπτοφάνη.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, σύνδρομο σεροτονίνης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRI ταυτόχρονα με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ένας συνδυασμός συμπτωμάτων όπως διέγερση, τρόμος, μυόκλονος και υπερθερμία μπορεί να αποτελούν ένδειξη ανάπτυξης αυτής της πάθησης. Εάν εμφανιστεί κάτι τέτοιο, η θεραπεία με SSRI και το σεροτονινεργικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά συμπτωματική θεραπεία.

*Παράταση του διαστήματος QT*

Έχει διαπιστωθεί ότι η εσιταλοπράμη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT. Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής αρρυθμίας, περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαιμία ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλα καρδιακά νοσήματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 και 5.1).

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

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο κακοήθων αρρυθμιών και πρέπει να αποκαθίστανται πριν από την έναρξη της θεραπείας με εσιταλοπράμη.

Σε περίπτωση που λαμβάνουν θεραπεία ασθενείς με σταθερή καρδιακή νόσο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτίμησης ΗΚΓ πριν την έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσιταλοπράμη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να διενεργείται ΗΚΓ.

*Βότανο St. John´s Wort*

Η ταυτόχρονη χορήγηση SSRI και φυτικών προϊόντων που περιέχουν St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μία αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.5).

*Συμπτώματα στέρησης*

Η εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης με τη διακοπή της θεραπείας είναι συχνή, ιδιαιτέρως εάν η διακοπή είναι αιφνίδια (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τη διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 25% περίπου των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εσιταλοπράμη και στο 15% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Ζάλη, αισθητηριακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας και των αισθήσεων ηλεκτρικού σοκ), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένων της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία ή/και έμετος, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης είναι οι πλέον συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις. Εν γένει αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, αν και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι βαριάς μορφής.

Αυτά τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται εντός των πρώτων ελάχιστων ημερών από τη διακοπή της θεραπείας, αλλά έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που έχουν ακουσίως παραλείψει μία δόση.

Γενικά τα συμπτώματα είναι αυτο-περιοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν εντός 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι παρατεταμένα (2-3 μήνες ή περισσότερο). Συνεπώς, συνιστάται η δοσολογία της εσιταλοπράμης να μειώνεται σταδιακά κατά τη διακοπή της θεραπείας εντός μίας περιόδου αρκετών εβδομάδων ή μηνών, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

*Στεφανιαία καρδιακή νόσος*

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

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

**Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**

***Αντενδεικνυόμενοι συνδυασμοί:***

*Μη αναστρέψιμοι μη εκλεκτικοί αναστολείς ΜΑΟ:*

Περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRI σε συνδυασμό με έναν μη εκλεκτικό αναστολέα μονοαμινοξειδάσης (MAOI) και σε ασθενείς που έχουν προσφάτως διακόψει τη θεραπεία με SSRI και έχουν ξεκινήσει να λαμβάνουν θεραπεία με MAOI (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο ασθενής ανέπτυξε σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με μη εκλεκτικούς MAOI.

Η χορήγηση εσιταλοπράμης μπορεί να ξεκινήσει 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο MAOI και τουλάχιστον μία ημέρα μετά τη διακοπή της θεραπείας με τον αναστρέψιμο MAOI (RIMA), μοκλοβεμίδη. Θα πρέπει να έχουν παρέλθει τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με εσιταλοπράμη πριν από την έναρξη της θεραπείας με έναν μη εκλεκτικό MAOI.

*Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας ΜΑΟ-Α (μοκλοβεμίδη)* Λόγω του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, ο συνδυασμός εσιταλοπράμης με έναν αναστολέα ΜΑΟ-Α, όπως η μοκλοβεμίδη, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να ξεκινήσει με την ελάχιστη συνιστώμενη δοσολογία και η κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να ενισχυθεί.

*Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας ΜΑΟ (λινεζολίδη)*

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

*Μη αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας ΜΑΟ-Β (σελεγιλίνη)*

Σε συνδυασμό με τη σελεγιλίνη (μη αναστρέψιμος αναστολέας ΜΑΟ-Β) απαιτείται προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης συνδρόμου σεροτονίνης. Δόσεις της σελεγιλίνης έως και 10 mg/ημέρα έχουν συγχορηγηθεί με ασφάλεια με τη ρακεμική σιταλοπράμη.

*Παράταση του διαστήματος QT*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες της εσιταλοπράμης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί η αθροιστική δράση της εσιταλοπράμης και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση της εσιταλοπράμης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως τα αντιαρρυθμικά Κατηγορίας ΙΑ και ΙΙΙ, τα 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 αντιισταμινικά (αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), αντενδείκνυται.

***Συνδυασμοί που απαιτούν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:***

*Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η συγχορήγηση με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. τραμαδόλη, σουματρυπτάνη και άλλες τρυπτάνες) μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο σεροτονίνης.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων*

Η χορήγηση SSRI μπορεί να μειώσει την ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να μειώσουν την ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων (π.χ. αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, SSRI), νευροληπτικά (φαινοθειαζίνες, θειοξανθίνες και βουτυροφαινόνες], μεφλοκίνη, βουπροπιόνη και τραμαδόλη).

*Λίθιο, τρυπτοφάνη*

Έχουν υπάρξει αναφορές ενισχυμένων επιδράσεων κατά τη συγχορήγηση των SSRI με λίθιο ή τρυπτοφάνη. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση SSRI με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

*Βότανο St. John’s Wort*

Η ταυτόχρονη χορήγηση SSRI και φυτικών προϊόντων που περιέχουν St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μία αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αιμορραγία*

Μεταβληθείσες αντιπηκτικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τον συνδυασμό της εσιταλοπράμης με από του στόματος αντιπηκτικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτική παρακολούθηση της πήξης κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με εσιταλοπράμη (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ενδέχεται να αυξήσει την αιμορραγική διάθεση (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αλκοόλ*

Δεν αναμένεται οποιαδήποτε φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της εσιταλοπράμης και του αλκοόλ. Ωστόσο, όπως και με άλλα ψυχότροπα φάρμακα, δεν συνιστάται ο συνδυασμός με αλκοόλ.

**Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις**

***Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της εσιταλοπράμης***

Ο μεταβολισμός της εσιταλοπράμης μεσολαβείται κυρίως από το CYP2C19. Τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στον μεταβολισμό, αν και σε μικρότερο βαθμό. Ο μεταβολισμός του κύριου μεταβολίτη S-DCT (απομεθυλιωμένη εσιταλοπράμη) φαίνεται ότι καταλύεται μερικώς από το CYP2D6.

Η συγχορήγηση εσιταλοπράμης και ομεπραζόλης 30 mg άπαξ ημερησίως (ένας αναστολέας του CYP2C19) προκάλεσε μία μέτρια (περίπου κατά 50%) αύξηση των συγκεντρώσεων της εσιταλοπράμης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση εσιταλοπράμης και σιμετιδίνης 400 mg δις ημερησίως (ένας μετρίως ισχυρός γενικός αναστολέας ενζύμων) προκάλεσε μία μέτρια (περίπου κατά 70%) αύξηση των συγκεντρώσεων της εσιταλοπράμης στο πλάσμα. Συνιστάται προσοχή όταν η εσιταλοπράμη συγχορηγείται με τη σιμετιδίνη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης

Συνεπώς, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, φλουβοξαμίνη, λανσοπραζόλη, τικλοδιπίνη) ή σιμετιδίνης. Μία μείωση της δόσης της εσιταλοπράμης μπορεί να είναι απαραίτητη βάσει της παρακολούθησης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της συγχορηγούμενης θεραπείας.

***Επίδραση της εσιταλοπράμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών παραγόντων***

Η εσιταλοπράμη είναι ένας αναστολέας του ενζύμου CYP2D6. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της εσιταλοπράμης με φαρμακευτικούς παράγοντες που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο από αυτό το ένζυμο, και οι οποίοι έχουν ένα στενό θεραπευτικό δείκτη, π.χ. φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη και μετοπρολόλη (όταν χρησιμοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια) ή με ορισμένους φαρμακευτικούς παράγοντες που δρουν στο ΚΝΣ, οι οποίοι μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, π.χ. αντικαταθλιπτικά, όπως δεσιπραμίνη, κλομιπραμίνη και νορτριπτυλίνη ή αντιψυχωσικά, όπως ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη και αλοπεριδόλη. Μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δοσολογίας.

Η συγχορήγηση με δεσιπραμίνη ή μετοπρολόλη είχε ως αποτέλεσμα και στις δύο περιπτώσεις μία αύξηση κατά δύο φορές των επιπέδων αυτών των δύο υποστρωμάτων του CYP2D6 στο πλάσμα.

*In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η εσιταλοπράμη μπορεί επίσης να προκαλέσει ασθενή αναστολή του CYP2C19. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C19.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

*Κύηση*

Για την εσιταλοπράμη διατίθενται μόνο περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις κυήσεις γυναικών που έχουν εκτεθεί στο φάρμακο.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διεξήχθησαν σε επίμυες με την εσιταλοπράμη παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις, αλλά καμία αυξημένη επίπτωση δυσμορφιών (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Escitalopram/Actavis δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους.

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η χρήση SSRI κατά την κύηση, ιδιαιτέρως κατά την προχωρημένη κύηση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου 5 περιπτώσεις ανά 1.000 κυήσεις. Στο γενικό πληθυσμό, εμφανίζονται 1 με 2 περιπτώσεις PPHN ανά 1.000 κυήσεις.

Τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται εάν η χρήση εσιταλοπράμης από τη μητέρα συνεχίζεται έως και τα τελευταία στάδια της κύησης, ιδιαιτέρως κατά το τελευταίο τρίμηνο. Η αιφνίδια διακοπή θα πρέπει να αποφεύγεται εάν οι SSRI χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στα νεογέννητα μετά τη χρήση SSRI/SNRI από τη μητέρα στα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, σπασμοί, αστάθεια θερμοκρασίας, δυσκολία σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπερτονία, υποτονία, αύξηση αντανακλαστικών, τρόμος, νευρικότητα, ευερεθιστότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολίες ύπνου. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να οφείλονται είτε στις σεροτονινεργικές επιδράσεις είτε στα συμπτώματα στέρησης. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι επιπλοκές ξεκινούν αμέσως ή σύντομα (< 24 ώρες) μετά τον τοκετό.

*Θηλασμός*

Αναμένεται ότι η εσιταλοπράμη θα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Επακολούθως, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Αν και η εσιταλοπράμη έχει αποδειχθεί ότι δεν επηρεάζει τη διανοητική λειτουργία ή την ψυχοκινητική απόδοση, οποιοσδήποτε ψυχοδραστικός φαρμακευτικός παράγοντας μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κρίση ή τις δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο επηρεασμού της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι περισσότερο συχνές κατά τη διάρκεια της πρώτης ή της δεύτερης εβδομάδας της θεραπείας και συνήθως μειώνονται σε ένταση και συχνότητα με τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο που είναι γνωστές για τα SSRI και έχουν αναφερθεί για την εσιταλοπράμη είτε σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο είτε ως αυθόρμητα περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατίθενται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν εμφανιστεί πιο συχνά με την εσιταλοπράμη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Οι συχνότητες που αναφέρονται δεν είναι διορθωμένες για το εικονικό φάρμακο.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

Πολύ συνήθεις (≥1/10)

Συνήθεις (≥1/100 to <1/10)

Ασυνήθεις (≥1/1,000 to <1/100)

Σπάνιες (≥1/10,000 to <1/1,000)

Πολύ σπάνιες (<1/10,000)

Άγνωστης συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατάταξη ανά** **οργανικό σύστημα** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Άγνωστης συχνότητας | Θρομβοκυτταροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Σπάνιες | Αναφυλακτικές αντιδράσεις |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Άγνωστης συχνότητας | Απρόσφορη έκκριση ADH |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Συνήθεις | Μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη, αυξημένο βάρος |
| Ασυνήθεις | Μειωμένο βάρος |
| Άγνωστης συχνότητας | Υπονατριαιμία, ανορεξία2 |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συνήθεις | Άγχος, ανησυχία, ανώμαλα όνειρα Γυναικεία και ανδρική μειωμένη λίμπιντο, Γυναίκες: ανοργασμία |
| Ασυνήθεις | Βρουξισμός, διέγερση, νευρικότητα, κρίση πανικού, κατάσταση σύγχυσης |
| Σπάνιες | Επιθετικότητα, αποπροσωποποίηση, ψευδαισθήσεις |
| Άγνωστης συχνότητας | Μανία, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά1 |
| Διαταραχές νευρικού συστήματος | Συνήθεις | Αϋπνία, υπνηλία, ζάλη, παραισθησία, τρόμος |
| Ασυνήθεις | Διαταραχές της γεύσης, διαταραχές του ύπνου, συγκοπή |
| Σπάνιες | Σύνδρομο σεροτονίνης |
| Άγνωστης συχνότητας | Δυσκινησία, διαταραχές της κίνησης, σπασμοί, ακαθησία, ψυχοκινητική ανησυχία2 |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Ασυνήθεις | Μυδρίαση, διαταραχές της όρασης |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Ασυνήθεις | Εμβοές |
| Καρδιακές διαταραχές | Ασυνήθεις | Ταχυκαρδία |
| Σπάνιες | Βραδυκαρδία |
| Άγνωστης συχνότητας | Κοιλιακή αρρυθμία περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) |
| Αγγειακές διαταραχές | Άγνωστης συχνότητας | Ορθοστατική υπόταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Συνήθεις | Παραρρινο-κολπίτιδα, χασμουρητό |
| Ασυνήθεις | Επίσταξη |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Πολύ συνήθεις | Ναυτία |
| Συνήθεις | Διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, ξηροστομία |
| Ασυνήθεις | Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας από τον πρωκτό) |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Άγνωστης συχνότητας | Ηπατίτιδα, παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: | Συνήθεις | Εφίδρωση αυξημένη |
| Ασυνήθεις | Κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα, κνησμός |
| Άγνωστης συχνότητας | Εκχύμωση, αγγειοοιδήματα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Συνήθεις | Αρθραλγία, μυαλγία |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Άγνωστης συχνότητας | Κατακράτηση ούρων |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Συνήθεις | Άνδρες: Διαταραχή της εκσπερμάτισης, ανικανότητα |
| Ασυνήθεις | Γυναίκες: μητρορραγία, μηνορραγία |
| Άγνωστης συχνότητας | Γαλακτόρροια  Άνδρες: πριαπισμός |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συνήθεις | Κόπωση, πυρεξία |
| Ασυνήθεις | Οίδημα |

1Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσιταλοπράμη ή νωρίς μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

2Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο έχουν αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRI

*Παράταση του διαστήματος QT*

Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής αρρυθμίας, περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαιμία ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλα καρδιακά νοσήματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 και 5.1).

*Επιδράσεις κατηγορίας*

Επιδημιολογικές μελέτες, που διεξήχθησαν κυρίως σε ασθενείς άνω των 50 ετών, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος των οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRI και TCA. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

*Συμπτώματα στέρησης παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας*

Η διακοπή των SSRI/SNRI (ιδιαιτέρως όταν είναι αιφνίδια) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα στέρησης. Ζάλη, αισθητηριακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας και των αισθήσεων ηλεκτρικού σοκ), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένων της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία ή/και έμετος, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης είναι οι πλέον συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις. Εν γένει αυτά τα συμβάματα είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και είναι αυτο-περιοριζόμενα. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά ή/και παρατεταμένα. Συνεπώς, όταν δεν απαιτείται πλέον χορήγηση θεραπείας με εσιταλοπράμη, συνιστάται η διακοπή της με σταδιακή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

**4.9 Υπερδοσολογία**

*Τοξικότητα*

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία εσιταλοπράμης είναι περιορισμένα και πολλά περιστατικά ενέχουν ταυτόχρονη υπερδοσολογία άλλων φαρμάκων. Στην πλειοψηφία των περιστατικών έχουν αναφερθεί ήπια ή καθόλου συμπτώματα. Θανατηφόρα περιστατικά υπερδοσολογίας εσιταλοπράμης έχουν σπανίως αναφερθεί αποκλειστικά για την εσιταλοπράμη. Στην πλειοψηφία των περιστατικών, υπήρχε και υπερδοσολογία συγχορηγούμενων φαρμάκων Δόσεις μεταξύ 400 και 800 mg εσιταλοπράμης μόνο έχουν ληφθεί χωρίς οποιοδήποτε σοβαρό σύμπτωμα.

*Συμπτώματα*

Τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν σε περιστατικά υπερδοσολογίας εσιταλοπράμης περιλαμβάνουν συμπτώματα που σχετίζονται κυρίως με το κεντρικό νευρικό σύστημα (κυμαίνονται από ζάλη, τρόμο και διέγερση έως σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου σεροτονίνης, σπασμούς και κώμα), το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία / έμετος) και το καρδιαγγειακό σύστημα (υπόταση, ταχυκαρδία, παράταση του QT και αρρυθμίες) και παθήσεις της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών/υγρών (υποκαλιαιμία, υπονατριαιαμία).

*Αντιμετώπιση*

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Εδραίωση και διατήρηση βατών αεραγωγών, διασφάλιση επαρκούς οξυγόνωσης και αναπνευστικής λειτουργίας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται γαστρική πλύση όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την από του στόματος λήψη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και των ζωτικών σημείων μαζί με τη χορήγηση γενικών υποστηρικτικών μέτρων.

Συνιστάται παρακολούθηση του ΗΚΓ σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/βραδυαρρυθμίες, σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT, ή σε ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού, π.χ. ηπατική δυσλειτουργία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

*Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:*

Αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

Κωδικός ATC: N 06 AB 10

Μηχανισμός δράσης

Η εσιταλοπράμη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HT) με υψηλή συγγένεια για την κύρια θέση σύνδεσης. Συνδέεται επίσης με μία αλλοστερική θέση στον μεταφορέα σεροτονίνης, με μία κατά 1.000 φορές χαμηλότερη συγγένεια. Η εσιταλοπράμη έχει χαμηλή ή καθόλου συγγένεια για διάφορους υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένων των 5-HT1A, 5-HT2, DA D1 και D2 υποδοχέων, των α1-, α2-, β-αδρενεργικών υποδοχέων, των ισταμινεργικών H1 υποδοχέων, των μουσκαρινικών, των χολινεργικών, των βενζοδιαζεπινικών και των οπιοειδών υποδοχέων. Η αναστολή της επαναπρόσληψης 5-HT είναι ο μοναδικός πιθανός μηχανισμός δράσης που επεξηγεί τις φαρμακολογικές και τις κλινικές επιδράσεις της εσιταλοπράμης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του ΗΚΓ σε υγιείς εθελοντές, η μεταβολή του QTc (διόρθωση Fridericia) από την αρχική τιμή ήταν 4,3 msec (90% CI: 2,2, 6,4) στη δόση των 10 mg ημερησίως και 10,7 msec (90% CI: 8,6, 12,8) στην υπερθεραπευτική δόση των 30 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 και 4.9).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Μείζονα Καταθλιπτικά Επεισόδια*

Η εσιταλοπράμη έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στην οξεία θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε τρεις από τις τέσσερις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, βραχυχρόνιες (8 εβδομάδων) μελέτες. Σε μία μακροχρόνια μελέτη πρόληψης της υποτροπής, 274 ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί κατά τη διάρκεια μίας αρχικής, διάρκειας 8 εβδομάδων, ανοιχτής θεραπευτικής φάσης με εσιταλοπράμη 10 ή 20 mg/ημέρα, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν τη θεραπεία με εσιταλοπράμη με την ίδια δόση, ή για να λάβουν εικονικό φάρμακο, για έως και 36 εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που λάμβαναν συνεχιζόμενη θεραπεία με εσιταλοπράμη είχαν σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση υποτροπής εντός των επακόλουθων 36 εβδομάδων σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

*Κοινωνική Αγχώδης Διαταραχή*

Η εσιταλοπράμη ήταν αποτελεσματική και στις τρεις βραχυχρόνιες (12 εβδομάδων) μελέτες, καθώς και στους ανταποκριθέντες σε μία 6μηνη μελέτη πρόληψης της υποτροπής στην κοινωνική αγχώδη διαταραχή. Σε μία διάρκειας 24 εβδομάδων μελέτη εύρεσης της δοσολογίας, καταδείχθηκε η αποτελεσματικότητα της εσιταλοπράμης στις δόσεις των 5, 10 και 20 mg.

*Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή*

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη, η εσιταλοπράμη σε δόση 20 mg/ημέρα διαφοροποιήθηκε από το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Y-BOCS μετά από 12 εβδομάδες. Μετά από 24 εβδομάδες, και οι δόσεις των 10 και 20 mg/ημέρα εσιταλοπράμης ήταν ανώτερες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πρόληψη της υποτροπής καταδείχθηκε για τις δόσεις των 10 και 20 mg/ημέρα εσιταλοπράμης σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην εσιταλοπράμη σε μία διάρκειας 16 εβδομάδων περίοδο ανοιχτής θεραπείας, οι οποίοι εισήλθαν σε μία διάρκειας 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Απορρόφηση*

Η απορρόφηση είναι σχεδόν πλήρης και ανεξάρτητη της πρόσληψης τροφής. (Ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση (μέσος Tmax) είναι 4 ώρες μετά την πολλαπλή δοσολογία). Όπως και με τη ρακεμική σιταλοπράμη, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εσιταλοπράμης αναμένεται ότι θα είναι περίπου 80%.

*Κατανομή*

Ο φαινομενικός 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.

*Βιομετατροπή*

Η εσιταλοπράμη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε απομεθυλιωμένους και διαπομεθυλιωμένους μεταβολίτες. Και οι δύο μεταβολίτες είναι φαρμακολογικά δραστικοί. Εναλλακτικά, το άζωτο μπορεί να οξειδωθεί για να σχηματίσει τον N-oxide μεταβολίτη. Τόσο η μητρική ουσία όσο και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται μερικώς ως γλυκουρονίδια. Μετά από πολλαπλή δοσολογία, οι μέσες συγκεντρώσεις του απομεθυλ- και του διαπομεθυλ- μεταβολίτη είναι συνήθως 28-31% και <5%, αντίστοιχα, της συγκέντρωσης της εσιταλοπράμης. Η βιομετατροπή της εσιταλοπράμης στον απομεθυλιωμένο μεταβολίτη μεσολαβείται κατά κύριο λόγο από το CYP2C19. Κάποια συμβολή από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6 είναι πιθανή.

*Απέκκριση*

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης (t½ β) μετά από πολλαπλή δοσολογία είναι περίπου 30 ώρες και η από του στόματος κάθαρση από το πλάσμα (Cloral) είναι περίπου 0,6 L/min. Οι κύριοι μεταβολίτες έχουν έναν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής.

Η εσιταλοπράμη και οι κύριοι μεταβολίτες της θεωρείται ότι απεκκρίνονται τόσο μέσω της ηπατικής (μεταβολική) όσο και μέσω της νεφρικής οδού, με το μείζον κλάσμα της δόσης να απεκκρίνεται ως μεταβολίτες στα ούρα.

Υπάρχει μία γραμμική φαρμακοκινητική. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε περίπου 1 εβδομάδα. Μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης 50 nmol/L (εύρος από 20 έως 125 nmol/L) επιτυγχάνονται με μία ημερήσια δόση 10 mg.

*Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας >65 ετών)*

Η εσιταλοπράμη φαίνεται ότι απεκκρίνεται πιο αργά σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς. Η συστηματική έκθεση (AUC) είναι περίπου 50% υψηλότερη σε ηλικιωμένους σε σύγκριση με νέους υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.2).

*Μειωμένη ηπατική λειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική βλάβη (Κριτήρια Α και Β κατά Child-Pugh), ο χρόνος ημίσειας ζωής της εσιταλοπράμης στο πλάσμα ήταν περίπου δύο φορές μεγαλύτερος και η έκθεση ήταν περίπου 60% υψηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

*Μειωμένη νεφρική λειτουργία*

Με τη ρακεμική εσιταλοπράμη, ένας μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής και μία ελάσσονα αύξηση της έκθεσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (CLcr 10-53 ml/min). Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στο πλάσμα δεν έχουν μελετηθεί, αλλά μπορεί να είναι αυξημένες (βλ. παράγραφο 4.2).

*Πολυμορφισμός*

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με πτωχή μεταβολική ικανότητα όσον αφορά στο CYP2C19 έχουν διπλάσια συγκέντρωση εσιταλοπράμης στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνους με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα. Δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε μεταβολή στην έκθεση σε ασθενείς με πτωχή μεταβολική ικανότητα όσον αφορά στο CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.2).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν πραγματοποιήθηκε πλήρης συμβατική σειρά προκλινικών μελετών με την εσιταλοπράμη, καθώς οι τοξικοκινητικές και τοξικολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε επίμυες με την εσιταλοπράμη και τη σιταλοπράμη κατέδειξαν ένα παρόμοιο προφίλ. Συνεπώς, όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη σιταλοπράμη μπορεί να θεωρηθεί ότι ισχύουν και για την εσιταλοπράμη.

Σε συγκριτικές τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες, η εσιταλοπράμη και η σιταλοπράμη προκάλεσαν καρδιακή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, μετά από θεραπεία κάποιων εβδομάδων, με τη χρήση δοσολογιών που προκάλεσαν γενική τοξικότητα. Η καρδιοτοξικότητα φάνηκε να συσχετίζεται με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και όχι με τη συστηματική έκθεση (AUC). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο επίπεδο που δεν παρατηρείται επίδραση ήταν μεγαλύτερες (κατά 8 φορές) από εκείνες που επιτυγχάνονται κατά την κλινική χρήση, ενώ η AUC της εσιταλοπράμης ήταν μόνο κατά 3 έως 4 φορές υψηλότερη από την έκθεση που επιτυγχάνεται κατά την κλινική χρήση. Οι τιμές AUC της σιταλοπράμης για το S-εναντιομερές ήταν κατά 6 έως 7 φορές υψηλότερες από εκείνες της έκθεσης που επιτυγχάνεται κατά την κλινική χρήση. Τα ευρήματα σχετίζονται πιθανότατα με μία υπερβολική επίδραση στις βιογενείς αμίνες, η οποία έπεται των κύριων φαρμακολογικών επιδράσεων, έχοντας ως αποτέλεσμα αιμοδυναμικές επιδράσεις (μείωση της στεφανιαίας ροής) και ισχαιμία. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας στους επίμυες δεν είναι σαφής. Η κλινική πείρα με τη σιταλοπράμη, και η πείρα από τις κλινικές μελέτες με την εσιταλοπράμη, δεν υποδηλώνουν ότι αυτά τα ευρήματα έχουν κλινική συσχέτιση.

Αυξημένη περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ιστούς, π.χ. πνεύμονας, επιδιδυμίδες και ήπαρ, μετά από θεραπεία για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους με την εσιταλοπράμη και τη σιταλοπράμη σε επίμυες. Ευρήματα στις επιδιδυμίδες και το ήπαρ παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες στον άνθρωπο. Η επίδραση είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συσσώρευση φωσφολιπιδίων (φωσφολιπίδωση) έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα σε συνδυασμό με πολλά κατιονικά αμφιφιλικά φάρμακα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον αυτό το φαινόμενο είναι σημαντικό τον άνθρωπο.

Στη μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε επίμυες παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις (μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και αναστρέψιμη καθυστέρηση της οστεοποίησης) σε εκθέσεις ως προς την AUC μεγαλύτερες από εκείνη που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης. Δεν σημειώθηκε αυξημένη συχνότητα δυσμορφιών. Μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη κατέδειξε μειωμένη επιβίωση κατά τη διάρκεια της περιόδου της γαλουχίας σε εκθέσεις ως προς την AUC μεγαλύτερες από εκείνη που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου:*

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη

Ταλκ

Στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη:*

Υπρομελλόζη 6cP

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μακρογόλη 6000

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν έχει εφαρμογή.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

Συσκευασία blister από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. 3 έτη

Πλαστικός (πολυαιθυλενίου) περιέκτης: 3 έτη

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Συσκευασία blister από PVC/PVDC/Αλουμίνιο. Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Πλαστικός (πολυαιθυλενίου) περιέκτης: Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία blister από PVC/PVDC/αλουμίνιο με 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 200 δισκία (5, 10, 15, 20 mg)

Πλαστικός (πολυαιθυλενίου) περιέκτης με 100 (5, 10, 15, 20 mg) και 200 (5 και 10 mg) δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την αποκομιδή του προϊόντος και < λοιπός χειρισμός >**

Δεν υπάρχουν ειδικές προδιαγραφές.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf

Reykjavikurvegi 76-78

220 Hafnarfjordur

Ισλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Πρέπει να συμπληρωθεί καταλλήλως, ανάλογα με τη χώρα]>

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2010

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<[Πρέπει να συμπληρωθεί καταλλήλως, ανάλογα με τη χώρα]>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{MM/ΕΕΕΕ}>

<{ΜΜ/ΗΗ/ΕΕΕΕ}>

<{ΜΜ μήνας ΕΕΕΕ}>