

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RATICE 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

RATICE 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

RATICE 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

RATICE 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

RATICE 5 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εσιταλοπράμης (με τη μορφή οξαλικής εσιταλοπράμης)

RATICE 10 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εσιταλοπράμης (με τη μορφή οξαλικής εσιταλοπράμης)

RATICE 15 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg εσιταλοπράμης (με τη μορφή οξαλικής εσιταλοπράμης)

RATICE 20 mg: Κάθε 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.

RATICE 5 mg Στρογγυλά, λευκά αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με τη διακριτή γραφή “B2” στη μία πλευρά και λεία στην άλλη πλευρά.

RATICE 10 mg: Οβάλ, λευκά αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία έχουν χαραγή και τη διακριτή γραφή “B” και “3” σε κάθε τμήμα της χαραγής στη μια πλευρά και λεία στην άλλη πλευρά.

RATICE 15 mg: Σε σχήμα κάψουλας, λευκά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία έχουν χαραγή σε κάθε πλευρά και έχουν διακριτή γραφή με “15” στη μια πλευρά.

RATICE 20 mg: Οβάλ, λευκά αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Τα δισκία έχουν χαραγή στη μια πλευρά τους και τη διακριτή γραφή “B4” σε μια πλευρά της γραμμής χαραγής και λεία στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία 10mg, 15mg, 20mg μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των μειζόνων 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**

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

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

### **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 ατόμων που ανταποκρίνονται στη θεραπεία έχει μελετηθεί για 6 μήνες και το ενδεχόμενο χρήσης της μπορεί να εξεταστεί σε μεμονωμένη βάση για την πρόληψη της υποτροπής. Τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η κοινωνική αγχώδης διαταραχή είναι μία καλά προσδιορισμένη διαγνωστική ορολογία μίας συγκεκριμένης διαταραχής, η οποία δεν θα πρέπει να συγχέεται με υπερβολική ντροπαλότητα. Η φαρμακοθεραπεία ενδείκνυται μόνον εάν η διαταραχή έχει σημαντική επίδραση στις επαγγελματικές και 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.

### **Γενικευμένη αγχώδης 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.

Η μακροχρόνια θεραπεία των ατόμων που ανταποκρίνονται στη θεραπεία έχει μελετηθεί για τουλάχιστον 6 μήνες σε ασθενείς που λαμβάνουν 20 mg ημερησίως. Τα οφέλη της θεραπείας

και η δόση θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. Παράγραφο 5.1).

### **Ιδιοψυχαναγκαστική 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 να διασφαλίζεται 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 άνω των 65 ετών)**

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

Η αποτελεσματικότητα της εσιταλοπράμης στην κοινωνική αγχώδη διαταραχή δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Το RATICE 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 νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία (CLCR κάτω 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 ηπατική δυσλειτουργία. 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).

### **Συμπτώματα στέρησης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας**

Η απότομη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να αποφεύγεται. Κατά τη διακοπή της θεραπείας με εσιταλοπράμη, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά εντός μίας περιόδου τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.8). Εάν εμφανιστούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά από μία μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται στη συνέχεια η επανέναρξη της προηγούμενης συνταγογραφηθείσας δόσης.

Επακολούθως, ο γιατρός μπορεί να συνεχίσει να μειώνει τη δόση, αλλά με έναν περισσότερο σταδιακό ρυθμό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

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

Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT ή συγγενής σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση εσιταλοπράμης με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν γνωστή δράση παράτασης 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 RATICE 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 μελέτες μεταξύ παιδιών και εφήβων που λάμβαναν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με τα παιδιά και τους εφήβους 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).

#### Επιληπτικές κρίσεις

Η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή αναπτύσσει σπασμούς για πρώτη φορά ή εάν σημειωθεί μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης σπασμών (σε διαγνωσμένους επιληπτικούς ασθενείς). Η χορήγηση των 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.

### 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 χορηγούμενων υπογλυκαιμικών παραγόντων.

### Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια 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 αρχικά στάδια της ανάρρωσης.

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

Οι ασθενείς με ένα ιστορικό σχετιζόμενων με αυτοκτονία επεισοδίων 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 κατέδειξε 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.

### Ακαθυσία / ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση SSRI/SNRI έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και την ανάγκη της συχνής κίνησης που συνοδεύεται από μία ανικανότητα του ατόμου να κάθεται ή να στέκεται. Αυτό είναι περισσότερο πιθανό να εμφανιστεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

### Υπονατρίαμια

Υπονατρίαμια, 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 κίρρωτικοί ασθενείς ή οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριάμια.

#### 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 (ECT)

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 εμφανιστούν αυτά, η θεραπεία με SSRI και το σεροτονινεργικό φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά συμπτωματική θεραπεία.

#### 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 που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας

Η εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης με τη διακοπή της θεραπείας είναι συχνή, ιδιαιτέρως εάν η διακοπή είναι απότομη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν 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 βαθμού 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 αποτελούν τις πλέον συνήθεις αναφερθείσες αντιδράσεις. Εν γένει αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι βαριάς μορφής.

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

Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι αυτοπεριοριζόμενα 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. «Συμπτώματα στέρησης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας», παράγραφο 4.2).

#### Σεξουαλική δυσλειτουργία

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

#### Στεφανιαία καρδιακή νόσος

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

#### Παράταση του διαστήματος QT

Αποδείχθηκε ότι η εσιταλοπράμη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT. Περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης τύπου "συστροφής των αιχμών", έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, κυρίως σε ασθενείς θηλυκού γένους, με υποκαλιαιμία ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλες καρδιακές παθήσεις (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5, 4.8, 4.9, και 5.1).

Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με έντονη βραδυκαρδία ή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου ή με καρδιακή ανεπάρκεια.

Διαταραχές των ηλεκτρολυτών όπως η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο malignant αρρυθμιών και πρέπει να διορθωθούν πριν αρχίσει η αγωγή με εσιταλοπράμη.

Σε ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή νόσο, πρέπει να γίνει ΗΚΓ πριν ξεκινήσει η θεραπεία.

Εάν συμπτώματα καρδιακής αρρυθμίας γίνουν αντιληπτά κατά τη διάρκεια της αγωγής με εσιταλοπράμη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να γίνει ΗΚΓ.

#### Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Οι SSRI συμπεριλαμβανομένου του escitalopram μπορεί να επηρεάσουν το μέγεθος της κόρης με αποτέλεσμα την εμφάνιση μυδρίασης. Αυτή η μυδριατική επίδραση έχει τη δυνατότητα να μειώσει τη γωνία του οφθαλμού και να οδηγήσει σε αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και γλαύκωμα κλειστής γωνίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιάθεση. Ως εκ τούτου, το escitalopram θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή ιστορικό γλαυκώματος.

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

### **Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**

#### Αντενδεικνύομενοι συνδυασμοί:

*Μη αναστρέψιμοι μη εκλεκτικοί αναστολείς MAO*



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

Η εσιταλοπράμη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με μη εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους, αναστολείς ΜΑΟ. Η χορήγηση εσιταλοπράμης μπορεί να ξεκινήσει 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο αναστολέα ΜΑΟ. 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, μη αναστρέψιμο, αναστολέα ΜΑΟ.

#### *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 συγχωρηγηθεί με ασφάλεια με τη ρακεμική σιταλοπράμη.

#### *Παράταση του διαστήματος QT*

Δεν έχουν γίνει φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες εσιταλοπράμης σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT. Αθροιστική δράση της εσιταλοπράμης και των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ως εκ τούτου, συγχωρήγηση εσιταλοπράμης με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως Κλάση ΙΑ και ΙΙΙ αντιαρρυθμικών, αντιψυχωσικών (π.χ. παράγωγα φενοθειαζίδης, πιμοζίδης, αλοπεριδόλης), τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, ορισμένων αντιμικροβιακών ουσιών (π.χ. σπαρφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη ΙV, πενταμιδίνη, ανθελονοσιακά φάρμακα ειδικά η αλοφαντρίνη), ορισμένων αντισταμινικών (αστεμιζόλη, μίζολαστίνη), αντενδείκνυται.

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση:

##### *Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Η συγχωρήγηση 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 βουτυροφαινόλες), 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 μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) μπορεί να αυξήσει τάσεις αιμορραγίας (βλέπε 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.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υποκαλιαιμία/υπομαγνησισαιμία*

Εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν υποκαλιαιμία/υπομαγνησισαιμία καθώς αυτές οι παθήσεις αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθών αρρυθμιών (βλ. παράγραφο 4.4).

### **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 (απομεθυλωμένη 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. Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση εσιταλοπράμης σε συνδυασμό με σιμετιδίνη. Δικαιολογείται η προσαρμογή της δόσης.

Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, φλουκοναζόλη, φλουβοξαμίνη, λανσοπραζόλη, τικλοδιπίνη) ή σιμετιδίνη. 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 ήπια αναστολή του CYP2C19. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C19.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Εγκυμοσύνη

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

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η εσιταλοπράμη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους.

Τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται εάν η χρήση της εσιταλοπράμης από τη μητέρα συνεχίζεται και στα επόμενα στάδια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο. Η απότομη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στα νεογνήτα μετά τη χρήση SSRI/SNRI από τη μητέρα στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, σπασμοί, αστάθεια θερμοκρασίας, δυσκολία σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρταση, υποτονία, αύξηση αντανακλαστικών, τρόμος, νευρική κούραση, 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.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση των SSRIs κατά την κύηση, ιδιαίτερα κατά το τέλος της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνά (PPHN). Ο κίνδυνος παρατηρήθηκε σε περίπου 5 περιπτώσεις ανά 1000 κήσεις. Στο γενικό πληθυσμό εμφανίζονται 1 έως 2 περιπτώσεις PPHN ανά 1000 κήσεις.

### Θηλασμός

Αναμένεται ότι η εσιταλοπράμη θα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

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

### Γονιμότητα

Δεδομένα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι η εσιταλοπράμη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3).

Αναφορές περιστατικών σε ανθρώπους με κάποια SSRI έχουν δείξει ότι η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη. Επιπτώσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι σήμερα.

#### 4.7 Επίδρασεις 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 μίας επίδρασης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 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.

##### Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που είναι γνωστές για τους SSRI και έχουν επίσης αναφερθεί για την εσιταλοπράμη είτε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες είτε ως αυτόματα συμβάματα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρονται πιο κάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα.

Οι συχνότερες έχουν ληφθεί από τις κλινικές μελέτες, δεν είναι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο. Οι συχνότητες ορίζονται ως ακολούθως: 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 ( $< 1/10.000$ ) ή άγνωστης συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Άγνωστης συχνότητας	Θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Άγνωστης συχνότητας	Απρόσφορη έκκριση ADH
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη, αύξηση σωματικού βάρους
	Όχι συχνές	Μείωση σωματικού βάρους
	Άγνωστης συχνότητας	Υπονατρίαμια, ανορεξία <sup>2</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος, ανησυχία, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη γενετήσια ορμή Γυναίκα: ανοργασμία
	Όχι συχνές	Βρουξισμός, διέγερση, νευρική κατάσταση, κρίση πανικού, κατάσταση σύγχυσης
	Σπάνιες	Επιθετικότητα, αποπροσωποποίηση, ψευδαισθήσεις
	Άγνωστης συχνότητας	Μανία, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά <sup>1</sup>
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Αϋπνία, υπνηλία, ζάλη, παραισθησία,

		τρόμος
	Όχι συχνές	Διαταραχές της γεύσης, διαταραχές του ύπνου, συγκοπή
	Σπάνιες	Σύνδρομο σεροτονίνης
	Άγνωστης συχνότητας	Δυσκινησία, διαταραχές της κίνησης, επιληπτικές κρίσεις, ψυχοκινητική ανησυχία / ακαθυσία <sup>2</sup>
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Μυδρίαση, διαταραχές της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία
	Σπάνιες	Βραδυκαρδία
	Άγνωστης συχνότητας	Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT Κοιλιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης και της ταχυκαρδίας τύπου "συστροφής των αιχμών"
Αγγειακές διαταραχές	Άγνωστης συχνότητας	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Παραρρινοκολπίτιδα, χασμουρητό
	Όχι συχνές	Επίσταξη
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, ξηροστομία
	Όχι συχνές	Γαστρεντερικές αιμορραγίες (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας από τον πρωκτό)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Άγνωστης συχνότητας	Ηπατίτιδα, μη φυσιολογικά τεστ ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αυξημένη εφίδρωση
	Όχι συχνές	Κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα, κνησμός
	Άγνωστης συχνότητας	Εκχύμωση, αγγειοοιδήματα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Άγνωστης συχνότητας	Κατακράτηση ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Άνδρας: διαταραχή της εκσπερμάτισης, ανικανότητα
	Όχι συχνές	Γυναίκα: μητρορραγία, μηνορραγία
	Άγνωστης συχνότητας	Γαλακτόρροια Άνδρας: πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, πυρεξία
	Όχι συχνές	Οίδημα

<sup>1</sup> Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσιταλοπράμη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>2</sup> Οι ενέργειες αυτές έχουν αναφερθεί για την θεραπευτική κατηγορία των SSRI.

### Επιδράσεις κατηγορίας

Οι επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν διεξαχθεί κυρίως σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών, καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστικών καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRI και TCA. Ο μηχανισμός που προκαλεί αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

### Συμπτώματα στέρησης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας

Η διακοπή των SSRI/SNRI (ιδιαίτερος όταν είναι απότομη) συνήθως προκαλεί 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 αποτελούν τις συχνότερα αναφερθείσες αντιδράσεις. Εν γένει αυτά τα συμπτώματα είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και είναι αυτοπεριοριζόμενα. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά ή/και παρατεταμένα. Συνιστάται, λοιπόν, όταν δεν απαιτείται πλέον η χορήγηση θεραπείας με εσιταλοπράμη, η διακοπή με σταδιακή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

### Παράταση του διαστήματος QT

Περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης και της ταχυκαρδίας τύπου "συστροφής των αιχμών", έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, κυρίως σε ασθενείς θηλυκού γένους, με υποκαλιαιμία ή με προυπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή με άλλα καρδιακά νοσήματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.9, και 5.1).

### 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 Οργανισμού 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 της 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 μόνο με την εσιταλοπράμη. Η πλειοψηφία των περιστατικών ενέχει την υπερδοσολογία συγχορηγούμενων φαρμάκων. Δόσεις εσιταλοπράμης μεταξύ 400 και 800 mg ως μονοθεραπεία έχουν ληφθεί χωρίς οποιοδήποτε σοβαρό σύμπτωμα.

### Συμπτώματα

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

### Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Εδραίωση και διατήρηση βατών αεραγωγών, διασφάλιση επαρκούς οξυγόνωσης και αναπνευστικής λειτουργίας. Θα πρέπει να εξετάζεται το

ενδεχόμενο γαστρικής πλύσης και χρήσης ενεργοποιημένου άνθρακα. Θα πρέπει να πραγματοποιείται γαστρική πλύση όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την από του στόματος λήψη. Συνιστάται παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και των ζωτικών σημείων μαζί με τη χορήγηση γενικών υποστηρικτικών μέτρων.

Συνιστάται παρακολούθηση ΗΚΓ σε περίπτωση υπερδοσολογίας, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/βραδυαρρυθμία, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, ή σε ασθενείς με διαταραγμένο μεταβολισμό, π.χ. ηπατική ανεπάρκεια.

## 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-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub> υποδοχέων, των α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-αδρενεργικών υποδοχέων, των ισταμινεργικών H<sub>1</sub> 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 ιδιότητες

Σε διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο βραχυχρόνια ΗΚΓ μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η αλλαγή από τη baseline στο QTc (Fridericia-correction) ήταν 4.3 msec (90% CI: 2.2, 6.4) στα 10 mg ημερήσια δόση και 10.7 msec (90% CI: 8.6, 12.8) στην ημερήσια υπερδότηση των 30mg (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 παρουσίασαν ένα μακρύτερο 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 και στα άτομα που ανταποκρίνονταν στη θεραπεία σε μία μελέτη πρόληψης της υποτροπής

διάρκειας 6 μηνών στην κοινωνική αγχώδη διαταραχή. Σε μία διάρκεια 24 εβδομάδων μελέτη εύρεσης της δοσολογίας καταδείχθηκε η αποτελεσματικότητα της εσιταλοπράμης στις δόσεις των 5, 10 και 20 mg.

#### *Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή*

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

Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τρεις μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό που αποτελούνταν από 421 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εσιταλοπράμη και 419 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκε ποσοστό ατόμων που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία 47,5% και 28,9% αντίστοιχα και ποσοστό ατόμων με ύφεση 37,1% και 20,8% αντίστοιχα. Διατηρούμενη επίδραση παρατηρήθηκε από την εβδομάδα 1.

Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας της εσιταλοπράμης 20mg/ημέρα καταδείχθηκε σε μία διάρκεια 24 έως 76 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη μελέτη διατήρησης της αποτελεσματικότητας σε 373 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία κατά τη διάρκεια της αρχικής ανοιχτής αγωγής διάρκειας 12 εβδομάδων.

#### *Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή*

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

Πρόληψη της υποτροπής καταδείχθηκε για τις δόσεις των 10 και 20 mg/ημέρα της εσιταλοπράμης σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην εσιταλοπράμη σε μία διάρκεια 16 εβδομάδων περίοδο ανοιχτής θεραπείας και οι οποίοι εισήλθαν σε μία διάρκεια 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 T<sub>max</sub>) 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 (V<sub>d,β</sub>/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.



### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης ( $t_{1/2}$ ) μετά από πολλαπλή δοσολογία είναι περίπου 30 ώρες και η από του στόματος κάθαρση από το πλάσμα ( $Cl_{oral}$ ) 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.

### Γραμμικότητα

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 άνω των 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 A και B κατά Child-Pugh), ο χρόνος ημίσειας ζωής της εσιταλοπράμης στο πλάσμα ήταν περίπου δύο φορές πιο μεγάλος και η έκθεση ήταν περίπου 60% υψηλότερη σε 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 δύο φορές υψηλότερη συγκέντρωση από εκείνη της εσιταλοπράμης στο πλάσμα με τη μορφή εκτεταμένων μεταβολιτών. 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 αρουραίους 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 αρουραίους, 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 μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και όχι με τις συστηματικές εκθέσεις (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 την έκθεση που επιτυγχάνεται κατά την κλινική χρήση. Τα ευρήματα σχετίζονται πιθανότατα με

μία υπερβολική επίδραση στις βιογενείς αμίνες, δηλ. οφειλόμενες στις κύριες φαρμακολογικές επιδράσεις, έχοντας ως αποτέλεσμα αιμοδυναμικές επιδράσεις (μείωση της στεφανιαίας ροής) και ισχαιμία. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας στους αρουραίους δεν είναι σαφής. Η κλινική πείρα με τη σιταλοπράμη, και η πείρα από τις κλινικές μελέτες με την εσιταλοπράμη, δεν υποδηλώνει 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 αρουραίους. 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 έχει οποιαδήποτε σημαντική σχέση για τον άνθρωπο.

Στη μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις (μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και αναστρέψιμη καθυστέρηση της οστεοποίησης) σε εκθέσεις ως προς την AUC υψηλότερες από την έκθεση 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 του θηλασμού σε εκθέσεις ως προς την AUC υψηλότερες από την έκθεση που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης.

Δεδομένα μελετών σε ζώα έχουν δείξει ότι η σιταλοπράμη προκαλεί μείωση του δείκτη γονιμότητας και του δείκτη εγκυμοσύνης, μείωση στον αριθμό εμφύτευσης και μη φυσιολογικών σπερματοζωαρίων κατά την έκθεση σε περίσσεια της ανθρώπινης έκθεσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μελετών σε ζώα που σχετίζονται με αυτή την πτυχή για την εσιταλοπράμη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη  
Οξείδιο πυριτίου, κolloειδές άνυδρο  
Τάλκη  
Νατριούχος Κροσκαρμελλόζη  
Στεαρικό Μαγνήσιο  
Υπρομελλόζη  
Μακρογόλη 400  
Διοξείδιο Τιτανίου (E171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Κυψέλες τύπου triplex: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Κυψέλες τύπου Alu/Alu: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες τύπου triplex: Κυψέλες από PVC/PE/PVdC/Aluminium σε συσκευασίες από χάρτινο κουτί: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 και 100 δισκίων.

Κυψέλες τύπου Alu/Alu: Κυψέλες από OPA/Alu/PVC/Aluminium σε συσκευασίες από χάρτινο κουτί: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PHARMATHEN INVESTMENTS GROUP LIMITED, CYPRUS  
ΚΡΗΤΗΣ 32, ΡΑΡΑΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ BUILDING, 4ος όροφος, 3087, ΛΕΜΕΣΟΣ,  
ΚΥΠΡΟΣ  
Τηλ: 210- 6604 300  
Fax: 210-6666749  
e-mail: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

*Τοπικός αντιπρόσωπος στην Ελλάδα:*

INNOVIS PHARMA ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ,  
ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ  
Δ.Τ. «INNOVIS PHARMA A.E.B.E.»  
ΕΔΡΑ: Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ ΑΡ. 144 – Τ.Κ.: 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

RATICE 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 94122/17/03-01-2019  
RATICE 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 248/03-01-2019  
RATICE 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 249/03-01-2019  
RATICE 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 250/03-01-2019

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

1<sup>η</sup> έγκριση: 07-02-2014  
Ανανέωση: 03-01-2019

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

26-02-2019