

Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CIPRALEX 10 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει:

10mg escitalopram (ως 12,78 mg escitalopram oxalate).

Κάθε σταγόνα περιέχει 0,5 mg escitalopram.

Για την πλήρη λίστα των εκδόχων, βλέπε ενότητα 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

Διαυγές, σχεδόν άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα με πικρή γεύση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου.

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 της ημερήσιας δόσης άνω των 20 mg (40 σταγόνες) δεν έχει αποδειχθεί.

Οι πόσιμες σταγόνες CipraleX χορηγούνται άπαξ ημερησίως και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Για την χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα φιαλίδιο με σταγονόμετρο ή με σύριγγα για χορήγηση από το στόμα. Η σύριγγα φέρει διαβάθμιση σε mg η οποία αναφέρεται στην δοσολογία της escitalopram.

Το CipraleX πόσιμες σταγόνες, μπορεί να αναμιχθεί με νερό, χυμό πορτοκαλιού ή χυμό μήλου.

Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο

Η συνήθης δόση είναι 10 mg (20 σταγόνες) άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση των 20 mg (40 σταγόνες) ημερησίως.

Συνήθως απαιτούνται 2-4 εβδομάδες για την επίτευξη αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος.

Αφού υποχωρήσουν τα συμπτώματα, απαιτείται μία περίοδος θεραπείας διάρκειας

τουλάχιστον 6 μηνών για την σταθεροποίηση της απόκρισης.

Διαταραχή πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία

Συνιστάται αρχική δόση των 5 mg (10 σταγόνες) κατά την πρώτη εβδομάδα πριν την αύξηση της δόσης στα 10 mg (20 σταγόνες) ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, μέχρι τη μέγιστη δόση των 20 mg (40 σταγόνες) ημερησίως, ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενή.

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

Διαταραχή κοινωνικού άγχους

Η συνήθης δοσολογία είναι 10 mg (20 σταγόνες) άπαξ ημερησίως. Συνήθως απαιτούνται 2-4 εβδομάδες για να υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Η δόση μπορεί στη συνέχεια να μειωθεί στα 5mg (10 σταγόνες) ή να αυξηθεί στη μέγιστη δόση των 20 mg (40 σταγόνες) ημερησίως, ανάλογα με την εξατομικευμένη απόκριση του ασθενή.

Η διαταραχή κοινωνικού άγχους είναι μια χρόνια νόσος για την σταθεροποίηση της οποίας συνιστάται θεραπεία 12 εβδομάδων. Η μακροκροχρόνια θεραπεία ασθενών που αποκρίθηκαν στην θεραπεία έχει μελετηθεί ως 6 μήνες και η χρήση της για πρόληψη υποτροπών μπορεί να εξετάζεται σε εξατομικευμένη βάση. Τα οφέλη της θεραπείας πρέπει να επανεκτιμούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η διαταραχή κοινωνικού άγχους είναι μια καλώς ορισμένη διαγνωστική ορολογία μιας συγκεκριμένης διαταραχής, η οποία δεν πρέπει να συγχέεται με υπερβολική (ή υπέρμετρη) ντροπαλότητα. Φαρμακευτική θεραπεία υποδεικνύεται μόνον εάν η διαταραχή επιδρά αρνητικά στις επαγγελματικές και κοινωνικές δραστηριότητες.

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

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η δόση έναρξης είναι 10mg (20 σταγόνες) ημερησίως. Ανάλογα με την απόκριση κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση των 20 mg (40 σταγόνες) ημερησίως.

Η μακροκροχρόνια θεραπεία ασθενών που αποκρίθηκαν στην θεραπεία έχει μελετηθεί επί 6 μήνες, τουλάχιστον, σε ασθενείς που λάμβαναν 20mg (40 σταγόνες) ημερησίως. Τα οφέλη της θεραπείας καθώς και η δοσολογία θα πρέπει να επανεκτιμώνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλέπε ενότητα 5.1)

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Η αρχική δόση είναι 10mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 20mg ημερησίως.

Δεδομένου ότι, η OCD είναι μια χρόνια πάθηση, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι είναι πλέον

ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Τα οφέλη της θεραπείας και η δοσολογία πρέπει να επανεκτιμώνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλέπε ενότητα 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)

Η δοσολογία έναρξης είναι 5mg ημερησίως. Ανάλογα με την ανταπόκριση του εκάστοτε ασθενούς, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 10mg ημερησίως. (βλέπε ενότητα 5.2). Η αποτελεσματικότητα του Cipralex στην διαταραχή κοινωνικού άγχους δεν έχει ερευνηθεί στον πληθυσμό αυτό.

Παιδιά και έφηβοι (< 18 ετών)

Δεν συνιστάται, η χρήση του φαρμάκου καθώς δεν έχει ερευνηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό αυτό, (βλέπε ενότητα 4.4).

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min.) (βλέπε ενότητα 5.2).

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Συνιστάται αρχική δόση 5 mg (10 σταγόνες) για τις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 10mg (20 σταγόνες), ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενή. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σημαντική μείωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε ενότητα 5.2).

Ασθενείς με χαμηλή λειτουργικότητα του CYP2C19

Για τους ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλή λειτουργικότητα του CYP2C19, συνιστάται μια αρχική δόση 5 mg(10 σταγόνες) ημερησίως κατά τη διάρκεια των δυο πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Ανάλογα με την απόκριση του ασθενή, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 10mg (20 σταγόνες) ημερησίως (βλέπε ενότητα 5.2).

Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται όταν διακόπτεται η θεραπεία.

Η απότομη διακοπή θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν πρόκειται να τερματιστεί η θεραπεία με, escitalopram, η δόση θα πρέπει να ελαττώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια τουλάχιστον μίας με δύο εβδομάδων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών από την απόσυρση (βλέπε ενότητα 4.4 και 4.8). Εάν εμφανιστούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά από μια ελάττωση της δοσολογίας ή κατά τη διακοπή της θεραπείας, τότε θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της προηγούμενης δοσολογίας. Στη συνέχεια, ο ιατρός μπορεί να συνεχίσει τη μείωση της δοσολογίας, αλλά με πιο αργό ρυθμό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην escitalopram ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Ταυτόχρονη χορήγηση με μη εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς-MAO) αντενδύκνεται δεδομένου του κινδύνου

εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου με ανησυχία, τρόμο, υπερθερμία κτλ. (βλέπε ενότητα 4.5).

Ο συνδιασμός της escitalopram με *αναστρέψιμους* αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης MAO-A (όπως η μοκλοβεμίδη) ή με τον *αναστρέψιμο μη ειδικό* αναστολέα MAO, τη λινεζολίδα, αντενδείκνυται δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου (βλέπε ενότητα 4.5)

Η Escitalopram αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παράταση του διαστήματος QT ή συγγενές σύνδρομο μακρού QT.

Η Escitalopram αντενδείκνυται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών

Το Cipralex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά, θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, εντούτοις, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μεγάλης διάρκειας στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους, όσον αφορά τη σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη συμπεριφοράς.

Παράδοξο άγχος

Μερικοί ασθενείς με διαταραχή πανικού μπορεί να βιώσουν αυξημένα συμπτώματα άγχους κατά την έναρξη θεραπείας με αντικαταθλιπτικά. Αυτή η παράδοξη αντίδραση συνήθως υποχωρεί εντός δύο εβδομάδων αν συνεχιστεί η θεραπεία. Συνιστάται μία χαμηλή δόση έναρξης για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης του παράδοξου άγχους (βλέπε ενότητα 4.2).

Επιληπτικές Κρίσεις

Η Escitalopram πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εξαρχής ή εάν υπάρχει αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων (σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση επιληπτικών κρίσεων). Οι SSRIs θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ασταθή επιληψία και οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία πρέπει να παρακολουθούνται στενά

Μανία

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

Διαβήτης

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

Αυτοκτονία/ Σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση

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

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

Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που εμφανίζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σκέψεων αυτοκτονίας ή απόπειρας αυτοκτονίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά στη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών. Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ειδικά στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να είναι ενημερωμένοι για την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια αμέσως εάν εμφανιστούν τα συμπτώματα αυτά.

Ακαθισία/ψυχοκινητική ανησυχία

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

Υπονατρίαμια

Υπονατρίαμια, πιθανώς λόγω της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει σπάνια αναφερθεί κατά την χρήση των SSRIs. Η διαταραχή αυτή υποχωρεί με την διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι ή οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή εάν χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν υπονατρίαμια.

Αιμορραγία

Υπήρξαν αναφορές αιμορραγιών στο δέρμα, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα, κατά την αγωγή με SSRIs. Ασθενείς σε αγωγή με SSRIs πρέπει να παρακολουθούνται στενά ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά και φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), τικλοπιδίνη και διπυριδαμόλη) ή εμφανίζουν προδιάθεση για αιμορραγίες.

Ηλεκτροθεραπεία (ECT)

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

Σεροτονινεργικό Σύνδρομο

Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται escitalopram με φαρμακευτικά προϊόντα που παρουσιάζουν σεροτονινεργική δράση όπως η σουματριπτάνη ή άλλες τριπτάνες, τραμαδόλη, και τρυπτοφάνη.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα SSRI και σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως ανησυχία, τρόμο, μούκλονο, υπερθερμία μπορεί να υποδεικνύουν αυτήν την κατάσταση. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα η θεραπεία με τον SSRI και το σεροτονινεργικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει άμεσα συμπτωματική αγωγή.

St John's Wort (Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο)

Η ταυτόχρονη χορήγηση φυτικών θεραπειών που περιέχουν St John's Wort (Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο) με SSRIs μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε ενότητα 4.5).

Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται όταν διακόπτεται η θεραπεία

Όταν η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά διακόπτεται, συχνά εμφανίζονται συμπτώματα απόσυρσης ειδικά όταν η διακοπή γίνεται απότομα (βλέπε ενότητα 4.8). Στις κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με escitalopram και 15% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης των συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας και της δοσολογίας της

θεραπείας καθώς και του ρυθμού ελάττωσης της δοσολογίας. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων των παραισθησιών και του αισθήματος ηλεκτρισμού), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των ζωηρών ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές της όρασης είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, ωστόσο, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά ως προς την ένταση. Αυτά συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της διακοπής της θεραπείας, αλλά υπήρξαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι παρέλειψαν μια δόση.

Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι αυτο-περιοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν μέσα σε 2 εβδομάδες, μολονότι σε κάποια άτομα μπορεί να επιμείνουν (2-3 μήνες ή περισσότερο). Για το λόγο αυτό συνιστάται η escitalopram να μειώνεται σταδιακά όταν διακόπτεται η θεραπεία για ένα διάστημα αρκετών εβδομάδων ή μηνών, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλέπε ‘Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται όταν διακόπτεται η θεραπεία’, ενότητα 4.2).

Στεφανιαία Νόσος

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλέπε ενότητα 5.3).

Παράταση του διαστήματος QT

Η Escitalopram έχει βρεθεί ότι προκαλεί δοσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT. Έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία συμπεριλαμβανόμενης της ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsade de pointes) κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαίμια, 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 συνίσταται σε ασθενείς με σημαντική βραδυκαρδία, ή σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαίμια και υπομαγνησταιμία αυξάνουν τον κίνδυνο για κακοήθεις αρρυθμίες και πρέπει να διορθώνονται πριν την έναρξη θεραπείας με escitalopram.

Εάν ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή νόσο λαμβάνουν αγωγή, θα πρέπει να εξετάζεται η διεξαγωγή ενός ΗΚΓ πριν την έναρξη της θεραπείας.

Αν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με escitalopram, η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει και ένα ΗΚΓ θα πρέπει να εκτελείται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Μη εκλεκτικοί αναστολείς ΜΑΟ

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

Ο συνδυασμός escitalopram με μη εκλεκτικούς μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO αντενδείκνυται. Η αγωγή με escitalopram μπορεί να ξεκινήσει 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO και τουλάχιστον μια ημέρα μετά τη διακοπή της θεραπείας με τον αναστρέψιμο αναστολέα της MAO (RIMA), μοκλοβεμίδη. Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή αγωγής με escitalopram πριν την έναρξη αγωγής με μη εκλεκτικό μη αναστρέψιμο MAOI.

Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας MAO-A (μονοκλοβεμίδη)

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου, ο συνδυασμός escitalopram με έναν αναστολέα MAO-A όπως η μοκλοβεμίδη, αντενδείκνυται (βλέπε ενότητα 4.3). Εάν ο συνδυασμός είναι αναγκαίος, αυτός θα πρέπει να ξεκινήσει από την χαμηλότερη συνιστώμενη δοσολογία και θα πρέπει να υπάρχει στενή κλινική παρακολούθηση.

Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας MAO-B (λινεζολίδη)

Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός αναστολέας MAO και δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς υπό θεραπεία με escitalopram. Εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να ξεκινήσει από την χαμηλότερη συνιστώμενη δοσολογία και θα πρέπει να υπάρχει στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε ενότητα 4.3).

Μη αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας MAO (Selegiline)

Κατά τον συνδυασμό με selegiline (μη αναστρέψιμος αναστολέας MAO-B) χρειάζεται προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου. Δόσεις Selegiline μέχρι 10 mg ημερησίως έχουν συγχωρηθεί με ασφάλεια με ρακεμική σιταλοπράμη

Παράταση του διαστήματος QT

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες της escitalopram σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Αθροιστική δράση της escitalopram και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Για αυτό, η συγχωρήγηση της escitalopram με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά τάξης IA και III, αντιψυχωσικά (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίνης, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα αντιμικροβιακά (π.χ. σπαρφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη IV, πενταμιδίνη, θεραπεία κατά της ελονοσίας, ιδιαίτερα αλοφαντρίνη), ορισμένα αντισταμινικά (αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), αντενδείκνυται.

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις για τη χρήση

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχωρήγηση με σεροτονεργικά φάρμακα (π.χ. τραμαδόλη, σουματριπτάνη και

άλλες τριπτάνες) μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον επιληπτικό ουδό

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

Λίθιο, τρυπτοφάνη

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης δράσης, σε περιπτώσεις όπου οι SSRIs συγχωρηγήθηκαν με λίθιο ή τρυπτοφάνη, συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση των SSRIs με τα φάρμακα αυτά πρέπει να γίνεται με προσοχή.

St Johns Wort (Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο)

Η ταυτόχρονη χρήση SSRIs και φυτικών θεραπειών που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum Perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο*) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε ενότητα 4.4).

Αιμορραγίες

Μπορεί να εμφανιστεί μεταβολή στην αντιπηκτική δράση όταν η Escitalopram συνδυαστεί με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά. Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την πήξη του αίματος όταν αρχίζει ή διακόπτεται η θεραπεία με escitalopram (βλέπε ενότητα 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Μ.Σ.Α.Φ) μπορεί να αυξήσει την αιμορραγική τάση (βλέπε ενότητα 4.4).

Αλκοόλ

Καμία φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν αναμένεται μεταξύ escitalopram και αλκοόλ. Παρόλα αυτά όπως και με όλα τα ψυχοτρόπα φαρμακευτικά προϊόντα, ο συνδυασμός με το αλκοόλ δεν συνίσταται.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της escitalopram

Ο μεταβολισμός της escitalopram πραγματοποιείται κυρίως μέσω του CYP2C19. Τα CYP3A4 και CYP2D6 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό αλλά σε μικρότερο βαθμό. Ο μεταβολισμός του βασικού μεταβολίτη S-DCT (απομεθυλιωμένη escitalopram) φαίνεται ότι γίνεται σε κάποιο βαθμό μέσω του CYP2D6.

Συγχωρήγηση escitalopram με ομεπραζόλη 30 mg άπαξ ημερησίως (έναν αναστολέα του CYP2C19) είχε ως αποτέλεσμα την μέτρια (περίπου 50%) αύξηση στην συγκέντρωση της escitalopram στο πλάσμα.

Συγχωρήγηση escitalopram με σιμετιδίνη 400 mg δις ημερησίως (ένα μετρίως ισχυρό γενικό αναστολέα ενζύμων) είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια (περίπου 70%) αύξηση στην συγκέντρωση της escitalopram στο πλάσμα. Προσοχή συνίσταται όταν

χορηγείται escitalopram σε συνδυασμό με σιμετιδίνη. Προσαρμογή της δοσολογίας μπορεί να δικαιολογείται.

Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή όταν η escitalopram χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη, S-ομεπραζόλη, φλουβοξαμίνη, λανσοπραζόλη, τικλοπιδίνη) ή σιμετιδίνη. Μείωση της δόσης της escitalopram μπορεί να είναι απαραίτητη, με βάση την κλινική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συγχορήγηση.

Επίδραση της escitalopram στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η escitalopram είναι αναστολέας του ενζύμου CYP2D6. Συνιστάται προσοχή κατά την συγχορήγηση με φάρμακα των οποίων ο μεταβολισμός πραγματοποιείται κυρίως από αυτό το ένζυμο, και έχουν μικρό θεραπευτικό δείκτη πχ φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη και μεταπρολόλη (όταν χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια), ή κάποια φάρμακα που επιδρούν στο ΚΝΣ και μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, π.χ. αντικαταθλιπτικά όπως η δεσιπραμίνη, κλομιπραμίνη και νοτριπτιλίνη ή αντιψυχωσικά, όπως η ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη και αλοπεριδόλη. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης.

Η συγχορήγηση με δεσιπραμίνη ή μετοπρολόλη οδήγησε και στις δύο περιπτώσεις σε διπλασιασμό στο πλάσμα των επιπέδων αυτών των δύο υποστρωμάτων CYP2D6.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η escitalopram μπορεί επίσης να προκαλέσει ασθενή αναστολή του CYP2C19. Συνιστάται προσοχή κατά τη σύγχρονη χορήγηση με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C19.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα κλινικά στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο escitalopram κατά την κύηση είναι πολύ περιορισμένα. Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους με escitalopram, παρατηρήθηκαν φαινόμενα εμβρυοτοξικότητας, αλλά όχι αύξηση της συχνότητας των δυσπλασιών (βλέπε ενότητα 5.3). Το Ciprallex δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο και μόνον έπειτα από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/όφελους.

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

Τα παρακάτω συμπτώματα μπορεί να παρουσιαστούν στο νεογνό μετά από χρήση SSRI/SNRI από την μητέρα στα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές θερμορύθμισης, δυσχέρεια σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρταση, υποτονία, αύξηση των αντανακλαστικών, τρόμος, νευρική ευερεθιστότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά θα μπορούσαν να οφείλονται είτε σε σεροτονινεργικές επιδράσεις είτε σύνδρομο στέρησης. Το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται εάν η μητέρα έλαβε escitalopram στην διάρκεια της όψιμης κύησης.

Εάν οι SSRIs χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει ποτέ να διακοπούν απότομα στα συμπτώματα από τη απότομη διακοπή της θεραπείας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι επιπλοκές αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24 ώρες) μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χρήση των SSRIs κατά την κύηση, ιδιαίτερα στην προχωρημένη εγκυμοσύνη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διαρκούς πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου 5 περιπτώσεις ανά 1000 κύσεις. Στο γενικό πληθυσμό συμβαίνουν 1 - 2 περιπτώσεις PPHN ανά 1000 εγκυμοσύνες.

Γαλουχία

Είναι αναμενόμενο ότι η escitalopram θα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, η γαλουχία δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων

Αν και η escitalopram έχει δείξει ότι δεν επηρεάζει την γνωστική λειτουργία ή τη ψυχοκινητική απόδοση, κάθε ψυχοτρόπο φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μειώσει την κρίση ή τις δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον πιθανό κίνδυνο να επηρεαστεί η ικανότητά τους για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνότερα κατά την πρώτη και δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας και συνήθως μειώνεται η ένταση και συχνότητά τους καθώς συνεχίζεται η θεραπεία.

Παρατίθεται πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Οι συχνότερες έχουν ληφθεί από τις κλινικές μελέτες; δεν είναι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο.

Οι συχνότερες έχουν οριστεί ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $<1/1,000$), πολύ σπάνιες ($\geq 1/10,000$), μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνή	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Άγνωστη	Απρόσφορη έκκριση ADH

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνή	Μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη, αύξηση βάρους
	Σπάνια	Μείωση βάρους
	Άγνωστη	Υπονατριαιμία, ανορεξία ²
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνή	Άγχος, ανησυχία, μη φυσιολογικά όνειρα Γυναίκες και άνδρες: μειωμένη λίμπιντο Γυναίκες: ανοργασμία
	Όχι συχνή	Τριγμός των οδόντων, εκνευρισμός, νευρικότητα, κρίση πανικού, κατάσταση σύγχυσης
	Σπάνια	Επιθετικότητα, αποπροσωποποίηση, ψευδαίσθηση
	Άγνωστη	Μανία, αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνή	Αϋπνία, υπνηλία, ζάλη, παραισθησία, τρόμος
	Όχι συχνή	Διαταραχή της γεύσης, διαταραχή ύπνου, συγκοπή
	Σπάνια	Σεροτονινεργικό σύνδρομο
	Άγνωστη	Δυσκίνησία, διαταραχή κίνησης, σπασμοί Ψυχοκινητική ανησυχία/ακαθής ²
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι Συχνή	Μυδρίαση, διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι Συχνή	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι Συχνή	Ταχυκαρδία
	Σπάνια	Βραδυκαρδία
	Άγνωστη	Ηλεκτροκαρδιογράφημα παρατεταμένο διάστημα QT, κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης της ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes)
Αγγειακές διαταραχές	Όχι Συχνή	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνή	Παραρρινοκολπίτιδα, χασμουρητό
	Όχι Συχνή	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ Συχνή	Ναυτία
	Συχνή	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, εμετός, ξηροστομία
	Όχι Συχνή	Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ορθού)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Άγνωστη	Ηπατίτιδα, Νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνή	Αυξημένη εφίδρωση
	Όχι Συχνή	Κνίδωση, αλωπεκία, εξάνθημα, κνησμός
	Άγνωστη	Εκχύμωση, αγγειοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνή	Αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Άγνωστη	Κατακράτηση ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνή	Άνδρες: διαταραχές εκσπερμάτισης, ανικανότητα
	Όχι Συχνή	Γυναίκες: μητρορραγία, μηνορραγία

	Άγνωστη	Γαλακτόρροια Άνδρες: πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνή	Κόπωση, πυρετός
	Όχι Συχνή	Οίδημα

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

² Τα περιστατικά αυτά έχουν αναφερθεί για την θεραπευτική κατηγορία των SSRIs.

Επιδημιολογικές μελέτες, που διεξάγονται κυρίως σε ασθενείς 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

Παράταση του διαστήματος QT

Έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης της ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως σε ασθενείς του γυναικείου φύλου, με υποκαλιαιμία, ή με προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT ή άλλα καρδιακά νοσήματα (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 και 5.1).

4.9 Υπερδοσολογία

Τοξικότητα

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με escitalopram είναι περιορισμένα και σε πολλές περιπτώσεις συμπεριλαμβάνεται ταυτόχρονη λήψη υπερβολικής δοσολογίας άλλων φαρμάκων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχουν αναφερθεί ήπια συμπτώματα ή απουσία συμπτωμάτων. Θανατηφόρα συμβάματα από υπερδοσολογία escitalopram έχουν αναφερθεί σπάνια με λήψη escitalopram μόνον; στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συμπεριλαμβανόταν υπερδοσολογία με συγχρηγούμενα φάρμακα. Δόσεις escitalopram, μόνο, μεταξύ 400 και 500mg έχουν ληφθεί χωρίς σοβαρά συμπτώματα.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν στις αναφερόμενες περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δοσολογίας escitalopram, περιλαμβάνουν συμπτώματα που κυρίως σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα (κυμαίνονται από ζάλη, τρόμο και διέγερση έως σπάνιες περιπτώσεις σεροτονινεργικού συνδρόμου, επιληπτικές κρίσεις και κώμα), το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία/έμετος) και το καρδιαγγειακό σύστημα (υπόταση, ταχυκαρδία, παράταση του QT και αρρυθμία) και διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών/υγρών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαζα).

Διαχείριση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Πρέπει να εξασφαλιστεί και να διατηρηθεί η

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

__Παρακολούθηση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) **συνιστάται** στην περίπτωση υπερδοσολογίας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια / βραδυαρρυθμίες, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT, ή σε ασθενείς με διαταραγμένο μεταβολισμό, π.χ. ηπατική δυσλειτουργία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
Κώδικας ATC: N 06 AB 10

Μηχανισμός δράσης

Η escitalopram είναι εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HT) με υψηλή δέσμευση στην κύρια θέση σύνδεσης. Επίσης συνδέεται με την αλλοστερική θέση σύνδεσης της πρωτεΐνης μεταφοράς της σεροτονίνης με 1000 φορές χαμηλότερη δέσμευση.

Η escitalopram έχει μηδενική ή πολύ χαμηλή δέσμευση με ορισμένους υποδοχείς συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ και D₂, των α₁-, α₂-, β αδρενεργικών υποδοχέων, των ισταμινικών H₁, των μουςκαρινικών χολινεργικών, των υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης και των υποδοχέων οπιοειδών.

Η αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης είναι ο μόνος πιθανός μηχανισμός δράσης ο οποίος εξηγεί την φαρμακολογική και κλινική δράση της escitalopram.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ΗΚΓ σε υγιή άτομα, η αλλαγή από την αρχική τιμή του QTc (Fridericia-διόρθωση) ήταν 4,3 ms (90% CI: 2.2, 6.4) στη δόση των 10 mg / ημέρα και 10,7 ms (90 % CI: 8,6, 12,8) στην υπερθεραπευτική δόση των 30 mg / ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 και 4.9).

Στοιχεία από τις κλινικές μελέτες

Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο

Η escitalopram έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στην θεραπεία της οξείας φάσης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου σε τρεις από τις τέσσερις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μικρής διάρκειας (8 εβδομάδων) μελέτες. Σε μια μακροχρόνια μελέτη για την πρόληψη υποτροπών, 274 ασθενείς που έδειξαν απόκριση κατά την διάρκεια των αρχικών 8 εβδομάδων ανοιχτής θεραπείας με escitalopram 10 ή 20 mg, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν με

escitalopram στην ίδια δόση, ή σε εικονικό φάρμακο, για μέχρι και 36 εβδομάδες. Στην κλινική αυτή μελέτη οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν escitalopram παρέμειναν για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθεροι υποτροπών, σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Διαταραχή κοινωνικού άγχους

Η escitalopram ήταν αποτελεσματική και στις τρεις βραχύχρονες (12 εβδομάδων) κλινικές μελέτες καθώς και στην 6 μηνών διάρκειας μελέτη για την πρόληψη των υποτροπών στους ασθενείς με διαταραχή κοινωνικού άγχους που αποκρίθηκαν στη θεραπεία. Σε μια μελέτη 24 εβδομάδων καθορισμού της δόσης, αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα των 5, 10 και 20 mg escitalopram.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

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

Στο σύνολο των αποτελεσμάτων από τρεις μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό που συμμετείχαν 421 ασθενείς σε θεραπεία με escitalopram και 419 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ποσοστό 47,5% και 28,9% αντίστοιχα ανταποκρίθηκε και 37,1% και 20,8% παρουσίασαν πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα είχε επιτευχθεί ήδη από την εβδομάδα 1 και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Σταθερή επίδραση φάνηκε από την εβδομάδα 1.

Διατήρηση της αποτελεσματικότητας της escitalopram σε δόση 20mg την ημέρα καταδείχτηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη συντήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος διάρκειας 24-76 εβδομάδων, με συμμετοχή 375 ασθενών, οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία κατά την αρχική ανοιχτή φάση της μελέτης διάρκειας 12 εβδομάδων.

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση είναι σχεδόν πλήρης και ανεξάρτητη από την λήψη τροφής (ο μέσος χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (mean T_{max}) είναι 4 ώρες μετά

από πολλαπλές δόσεις).

Το διάλυμα πόσιμων σταγόνων είναι βιοϊσοδύναμο με τα δισκία Cipralex και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της escitalopram αναμένεται να είναι περίπου 80% όπως και με την σιταλοπράμη.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής ($V_{d\beta}/F$) 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 escitalopram και τους βασικούς της μεταβολίτες.

Βιομετατροπή

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

Απέκκριση

Η ημιπερίοδος ζωής απέκκρισης ($t_{1/2\beta}$) μετά από πολλαπλές δόσεις είναι περίπου 30 ώρες και η κάθαρση του πλάσματος εφόσον ληφθεί από το στόμα (Cl_{oral}) είναι περίπου 0,6 L/min. Οι βασικοί μεταβολίτες έχουν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Η escitalopram και οι κύριοι μεταβολίτες της θεωρείται ότι απομακρύνονται τόσο από την ηπατική (μεταβολικός) όσο και από την νεφρική οδό με μεγάλο μέρος της δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα υπό τη μορφή μεταβολιτών.

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

Ηλικιωμένοι Ασθενείς (> 65 ετών)

Η escitalopram φαίνεται ότι απεκκρίνεται βραδύτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νεώτερους ασθενείς. Η συστηματική έκθεση (AUC) είναι περίπου 50% υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νεώτερους υγιείς εθελοντές (βλέπε ενότητα 4.2)

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Criteria A και B), ο χρόνος ημίσειας ζωής της escitalopram ήταν περίπου διπλάσιος και η έκθεση ήταν περίπου 60% μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλέπε ενότητα 4.2).

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Με τη ρακεμική σιταλοπράμη παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ημιπερίοδος ζωής και μικρή αύξηση στην έκθεση σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (CL_{cr} 10-

53 ml/min). Η συγκέντρωση των μεταβολιτών στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί όμως πιθανόν να είναι αυξημένη (βλέπε ενότητα 4.2).

Γενετικός Πολυμορφισμός

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

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν έχει γίνει ολοκληρωμένο πρόγραμμα προκλινικής ανάπτυξης με escitalopram δεδομένου ότι οι συγκριτικές τοξικοκινητικές και τοξικολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους με escitalopram και σιταλοπράμη έδειξαν παρόμοιο προφίλ. Για το λόγο αυτό όλες οι πληροφορίες της σιταλοπράμης μπορούν να εφαρμοστούν και στην escitalopram.

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

Αυξημένη περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ιστούς όπως πχ στον πνεύμονα, τους όρχεις και το ήπαρ μετά από θεραπεία για μεγάλα χρονικά διαστήματα με escitalopram και σιταλοπράμη. Το φαινόμενο αυτό είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συσσώρευση φωσφολιπιδίων (φωσφολιπίδωση) σε ζώα έχει παρατηρηθεί σε σχέση με πολλά κατιονικά αμφιφιλικά φάρμακα. Είναι άγνωστο εάν αυτό το φαινόμενο έχει καμία κλινική σημασία για τον άνθρωπο.

Στην αναπτυξιακή τοξικολογική μελέτη οι εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε αρουραίους (μειωμένο βάρος εμβρύου και αναστρέψιμη καθυστέρηση οστέωσης) παρατηρήθηκαν μετρημένοι σε έκθεση στο φάρμακο μεγαλύτερη από αυτό της έκθεσης που επιτεύχθηκε κατά την κλινική χρήση. Δεν σημειώθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών.

Προγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες έδειξαν ελαττωμένη βιωσιμότητα κατά τη διάρκεια της περιόδου του θηλασμού σε εκθέσεις υψηλότερες από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την κλινική χρήση

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νατρίου υδροξείδιο
Ύδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Απουσία μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια
Μετά το άνοιγμα της συσκευασίας, οι σταγόνες θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μέσα σε 16 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την αποθήκευση

Μην φυλάσσεται τη φιάλη σε θερμοκρασία άνω των 25οC.

Να φυλάσσεται η φιάλη μέσα στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και περιεχόμενα περιέκτη

15ml και 28ml μέσα σε καφέ γυάλινη φιάλη με σταγονόμετρο (από πολυαιθυλένιο), και βιδωτό καπάκι ασφαλείας (από πολυπροπυλένιο).

15ml και 28ml μέσα σε καφέ γυάλινη φιάλη με σταγονόμετρο (από πολυαιθυλένιο), βιδωτό καπάκι ασφαλείας (από πολυπροπυλένιο) και σύριγγα του 1ml (από πολυπροπυλένιο).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες/ όλα τα είδη συσκευασίας.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby Copenhagen

Denmark.

Γραφείο Τοπικού Αντιπροσώπου στην Ελλάδα :

Lundbeck Hellas S.A.

Λ. Κηφισίας 64

Μαρούσι 151 25

Αθήνα

Τηλ.: +30 210 61 05 036

Fax: +30 210 61 05 039

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CIPRALEX Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα 10mg/ml: 76965/26-11-07

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09-12-2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26-11-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 22/09/2010