

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Escitalopram +pharma 10 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje escitalopramum 10 mg (ve formě oxalátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé až téměř bílé, oválné, potahované tablety (o rozměrech přibližně 8,1 x 5,6 mm) s půlicí rýhou na jedné straně.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.
Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.
Léčba sociální úzkostné poruchy (sociální fobie).
Léčba generalizované úzkostné poruchy.
Léčba obsedantně kompulzivní poruchy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Bezpečnost dávky vyšší než 20 mg denně nebyla prokázána.

Depresivní epizody

Obvyklá dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg denně.

Antidepresivní účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech léčby. Po ústupu příznaků je pro upevnění terapeutické odpovědi nutné pokračovat v léčbě po dobu nejméně 6 měsíců.

Panická porucha s agorafobií nebo bez ní

Doporučená úvodní dávka je 5 mg denně během prvního týdne a poté se zvyšuje na 10 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg denně. Nejvyššího účinku je dosaženo přibližně po 3 měsících léčby. Léčba trvá několik měsíců.

Sociální úzkostná porucha

Obvyklá dávka je 10 mg jednou denně. K ústupu příznaků dochází obvykle během 2-4 týdnů. Poté může být dávka v závislosti na individuální odpovědi pacienta snížena na 5 mg denně nebo zvýšena na maximálně 20 mg denně.

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem. Doporučená délka léčby k upevnění terapeutické odpovědi je 12 týdnů. Dlouhodobá léčba respondérů byla studována po dobu 6 měsíců a může být individuálně zvažena k prevenci relapsu onemocnění. Přínos léčby by měl být přehodnocován v pravidelných intervalech.

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické označení pro specifické onemocnění, které by nemělo být zaměňováno s nadměrnou ostýchavostí. Farmakoterapie se doporučuje pouze tehdy, pokud onemocnění podstatně omezuje pacienta v zaměstnání nebo společenském životě.

Význam farmakoterapie v porovnání s kognitivně-behaviorální terapií nebyl hodnocen. Farmakoterapie je však součástí celkového léčebného přístupu k pacientovi.

Generalizovaná úzkostná porucha

Úvodní dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg denně.

Dlouhodobá léčba respondérů užívajících 20 mg denně byla hodnocena po dobu nejméně 6 měsíců. Přínos léčby a dávka by měly být přehodnocovány v pravidelných intervalech (viz bod 5.1).

Obsedantně-kompulzivní porucha

Úvodní dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg denně.

OCD patří mezi chronická onemocnění. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby došlo k plnému uzdravení. Přínos léčby a dávka by měly být přehodnocovány v pravidelných intervalech (viz bod 5.1).

Starší pacienti (nad 65 let)

Úvodní dávka je 5 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na 10 mg denně (viz bod 5.2).

Účinnost escitalopramu v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů zkoumána.

Pediatriká populace

Escitalopram by neměl být používán k léčbě dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin

Dávkování u pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} méně než 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

Pacienti s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater by měli užívat úvodní dávku 5 mg denně po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na 10 mg denně. Opatrnost a pečlivá titrace dávky jsou nezbytné u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři CYP2C19

U pacientů, o nichž je známo, že jsou pomalí metabolizátoři enzymového systému CYP2C19, se doporučuje úvodní dávka 5 mg denně po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na 10 mg denně (viz bod 5.2).

Způsob podání

Escitalopram +pharma se užívá v jedné denní dávce společně s jídlem nebo bez jídla.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku.

Při ukončování léčby escitalopramem by měla být dávka postupně snižována během nejméně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a bod 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo ukončení léčby vyskytnou obtížně snesitelné příznaky, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) je kontraindikována z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu s agitovaností, třesem, hypertermií atd. (viz body 4.4 a 4.5).
- Kombinace escitalopramu a reverzibilních inhibitorů MAO-A (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního inhibitoru MAO linezolidu je kontraindikována z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu (viz body 4.4 a 4.5).
- Escitalopram je kontraindikován u pacientů se známým prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu.
- Je kontraindikováno současné užívání escitalopramu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval (viz bod 4.5).
- Současné užívání escitalopramu a ireverzibilních, selektivních inhibitorů MAO-B viz bod 4.5.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Následující zvláštní upozornění a opatření se vztahují na celou skupinu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Pediatrická populace

Escitalopram +pharma by neměl být používán k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pacient by měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Prodloužení QT intervalu

Bylo zjištěno, že escitalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes a to převážně u žen s hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnost je doporučena u pacientů se signifikantní bradykardií, nebo u pacientů s nedávno prodělaným akutním infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalémie a hypomagnezémie zvyšují riziko maligních arytmií a měly by být upraveny před zahájením léčby escitalopramem.

U pacientů se stabilizovaným srdečním onemocněním by se mělo před zahájením léčby zvážit EKG vyšetření.

Pokud se v průběhu léčby escitalopramem objeví známky srdeční arytmie, léčba by měla být přerušena a mělo by být provedeno EKG vyšetření.

Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou úzkostnou poruchou se při zahájení léčby antidepresivy mohou zvýraznit symptomy úzkosti. Tato paradoxní reakce obvykle odezní během dvou týdnů léčby. Ke snížení pravděpodobnosti výskytu anxiogenního účinku se doporučuje léčbu zahájit nižší úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Záchvaty

Podávání přípravku Escitalopram +pharma by mělo být ukončeno, pokud se u pacienta objeví záchvaty. U pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se vyhnout podávání přípravků SSRI a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni. Podávání přípravků SSRI by mělo být ukončeno, jestliže se zvýší frekvence záchvatů.

Mánie

Přípravky SSRI by měly být používány s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U všech pacientů, kteří během léčby vstoupí do manické fáze, je nutno přípravky SSRI vysadit.

Psychózy

Při léčbě psychotických pacientů s depresivními epizodami se mohou zhoršovat psychotické symptomy.

Selhání ledvin a jater

Viz body 4.2 a 5.2.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI narušit kontrolu glykemie (hypoglykemie nebo hyperglykemie). Je zapotřebí upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou).

Toto riziko přetrvává, dokud nedojde k významnému zlepšení příznaků deprese. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je Escitalopram +pharma předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou (depresivními epizodami).

Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a měli by být během léčby pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychemotorický neklid

Léčba SSRI/SNRI může být doprovázena výskytem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou pohybu, často spojenými s neschopností zůstat sedět či stát v klidu. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby.

U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatremie

Hyponatremie, pravděpodobně způsobená nepřiměřeným uvolňováním antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), byla vzácně pozorována při léčbě SSRI a zpravidla se upraví po ukončení léčby.

U pacientů se zvýšeným rizikem hyponatremie je zapotřebí opatrnosti (starší pacienti nebo pacienti s cirhózou nebo při současné léčbě s přípravky, které mohou způsobit hyponatremii).

Krvácení

Při léčbě SSRI byly hlášeny případy podkožního krvácení jako je ekchymóza a purpura. U pacientů užívajících SSRI se doručuje opatrnost, zejména při současném užívání perorálních antikoagulancií nebo jiných přípravků ovlivňujících funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin, dipyridamol) a u pacientů se známou poruchou koagulace (viz bod 4.5).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Klinické zkušenosti se současným podáváním SSRI a ECT jsou omezené, a proto je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Serotoninový syndrom

Pokud se escitalopram podává současně s léčivými přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol a tryptofan, je zapotřebí opatrnosti. Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI současně se serotonergně působícími léčivými přípravky hlášen serotoninový syndrom. Kombinace symptomů jako agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie může naznačovat rozvoj tohoto stavu. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Třezalka tečkovaná

Současné užívání SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může zvýšit riziko výskytu nežádoucích reakcí (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Příznaky z vysazení jsou při ukončování léčby časté, obzvláště pokud je ukončení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se vyskytovaly nežádoucí účinky během ukončování léčby u 25 % pacientů léčených escitalopramem a u 15 % pacientů užívajících placebo.

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech, k nimž patří délka léčby, dávka užívaná během léčby a rychlost snižování dávky.

Závratě, smyslové poruchy (včetně parestzie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, diarea, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji.

Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity, ale u některých pacientů může být jejich intenzita závažná.

Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale mohou se též velmi vzácně vyskytnout u pacientů, kteří zapomněli užít předepsanou dávku.

Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat delší dobu (2-3 měsíce či déle). Při ukončování léčby se proto doporučuje vysazovat escitalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců, dle individuální potřeby pacienta (viz bod 4.2 „Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby“, a bod 4.8).

Ischemická choroba srdeční

Z důvodu omezených zkušeností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční se doporučuje zvýšená opatrnost (viz bod 5.3).

Glaukom s uzavřeným úhlem

Přípravky ze skupiny SSRI, včetně escitalopramu, mohou mít vliv na velikost zornice s výslednou mydriázou. Tento mydriatický účinek může zúžit zorný úhel s výsledným zvýšením nitroočního tlaku a glaukomem s uzavřeným úhlem obzvláště u predisponovaných pacientů. Proto musí být escitalopram užíván s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace:

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky u pacientů léčených SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminoxidázy po předchozí nedávno ukončené léčbě SSRI (viz body 4.4 a 4.8). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu.

Escitalopram nesmí být užíván v kombinaci s neselektivními ireverzibilními IMAO (viz bod 4.3). Léčba escitalopramem může být zahájena 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby neselektivními ireverzibilními IMAO je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

Reverzibilní selektivní inhibitor MAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu je kontraindikováno současné užívání inhibitoru MAO-A (moklobemid) a escitalopramu (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

Reverzibilní neselektivní inhibitor MAO (linezolid)

Současné užívání escitalopramu a reverzibilního neselektivního inhibitoru MAO jako je linezolid je kontraindikováno, z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

Ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B (selegilin)

Při kombinaci se selegilem, ireverzibilním inhibitorem MAO-B, je zapotřebí zvýšené opatrnosti vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

Dávky selegilinu nepřesahující 10 mg denně byly bezpečně užívány s racemickým citalopramem.

Prodloužení QT intervalu

Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi escitalopramem a jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, nebyly provedeny. Aditivní účinek escitalopramu a těchto léčivých přípravků nelze vyloučit. Proto je současné podávání escitalopramu a léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (např. fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost:

Serotonergně působící léčivé přípravky

Současné podávání se serotonergními léčivými přípravky (např. tramadol, sumatriptan a jiné triptany) může vést ke vzniku serotoninového syndromu.

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Při současném užívání s léčivými přípravky, které také mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (např. antidepresiva (tricyklická antidepresiva, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol), je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Lithium, tryptofan

Byly hlášeny případy zvýšení účinku SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současné podávání SSRI s těmito přípravky probíhat za zvýšené opatrnosti.

Třezalka tečkovaná

Současné užívání SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může zvýšit výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Neuroleptika

Zkušenosti s racemickým citalopramem neukázaly žádné relevantní interakce s neuroleptiky. Nicméně, možnost farmakodynamických interakcí nelze vyloučit, stejně jako v případě jiných SSRI.

Koagulace

Při kombinaci escitalopramu a perorálních antikoagulancií může dojít k ovlivnění jejich antikoagulačního účinku. Koagulační faktory u pacientů užívajících perorální antikoagulancia musí být při zahájení a ukončení léčby escitalopramem pečlivě sledovány. Opatrnost je také třeba u pacientů, kteří současně užívají léky ovlivňující funkci krevních destiček (jako nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová, dipyridamol a tiklopidin) nebo jiné léčivé přípravky, které zvyšují riziko krvácení (např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, tricyklická antidepresiva) (viz bod 4.4).

Alkohol

Při současném požití alkoholu a escitalopramu se nepředpokládají farmakodynamické ani farmakokinetické interakce. Avšak podobně jako při užívání jiných psychofarmak se nedoporučuje požívat alkohol během léčby.

Léčivé přípravky způsobující hypokalemii/hypomagnesemii.

Opatrnost se doporučuje při současném použití léčivých přípravků, které způsobují hypokalemii/hypomagnesemii, protože tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován především systémem CYP2C19. Menší měrou se mohou též podílet systémy CYP3A4 a CYP2D6. Biotransformace hlavního metabolitu S-DCT (demetylovaný escitalopram) je pravděpodobně částečně katalyzována systémem CYP2D6.

Při současném podávání escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg denně (inhibitor CYP2C19) došlo k mírnému (přibližně 50%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu.

Současné podávání escitalopramu s cimetidinem v dávce 400 mg dvakrát denně (středně silný enzymatický inhibitor) vedlo k mírnému (přibližně 70%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu. Při podávání escitalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Může být nutné upravení dávky.

Při současném podávání s inhibitory systému CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, lansoprazol a tiklopidin) nebo cimetidinu se proto doporučuje opatrnost. V závislosti na výskytu nežádoucích účinků během konkomitantní léčby může být nezbytné snížení dávky escitalopramu.

Vliv escitalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při současném podávání escitalopramu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány převážně tímto enzymovým systémem a které mají úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon, metoprolol (pokud se užívá při srdečním selhání) nebo s některými přípravky působícími na CNS, které se metabolizují převážně systémem CYP2D6, např. antidepressiva jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako je risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

Při současném podávání s desipraminem nebo metoprololem došlo v obou případech k dvojnásobnému zvýšení plazmatických hladin těchto dvou substrátů CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že escitalopram může způsobit slabou inhibici CYP2C19. V případě současného užívání léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím systému CYP2C19, se doporučuje opatrnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje s užíváním escitalopramu v těhotenství jsou pouze omezené.

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných s escitalopramem u potkanů byly pozorovány embryofetotoxické účinky, avšak nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Escitalopram by neměl být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěšnosti.

Novorozenci matek, které užívaly escitalopram do pozdních stadií těhotenství a obzvláště v posledním trimestru, by měli být pečlivě sledováni. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stadií těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s krmením, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být způsobeny serotonergními účinky nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytnou okamžitě nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Kojení

Předpokládá se, že se escitalopram vylučuje do mateřského mléka. Proto se kojení během léčby nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli nebyl prokázán vliv escitalopramu na duševní funkce nebo na psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že kterékoli psychofarmakum může ovlivnit schopnost úsudku a obvyklých dovedností. Pacienti by měli být upozorněni na možné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se objevují nejčastěji během prvního nebo druhého týdne léčby a jejich intenzita a frekvence se zpravidla v průběhu léčby snižuje.

Nežádoucí účinky známé pro skupinu SSRI a hlášené také po podávání escitalopramu v klinických studiích kontrolovaných placebem nebo po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu.

Četnosti jsou převzaty z klinických studií a nejsou upraveny vůči placebu.

Četnosti jsou definovány jako:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)

Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné: ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Pokles chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu, nárůst tělesné hmotnosti
	Méně časté	Úbytek tělesné hmotnosti
	Není známo	Hyponatrémie, anorexie ²
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, abnormální sny Ženy i muži: pokles libida Ženy: anorgasmie
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stavy zmatenosti
	Vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, sebevražedné představy, sebevražedné chování ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Insomnie, somnolence, závrať, parestézie, třes
	Méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, poruchy pohybu, záchvaty křečí, akatizie/psychomotorický neklid ²
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus

Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Prodloužení intervalu QT, ventrikulární arytmie, včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Sinusitida, zívání
	Méně časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Gastrointestinální krvácení (včetně krvácení z rekta)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, abnormální výsledky testů jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Zvýšené pocení
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus
	Není známo	Ekchymóza, angioedémy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové	Časté	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Muži: poruchy ejakulace, impotence
	Méně časté	Ženy: metroragie, menoragie
	Není známo	Galaktorea Muži: priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

¹ Během užívání escitalopramu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

² Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny pro celou terapeutickou skupinu SSRI.

Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, především u žen s hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Účinky terapeutické skupiny

Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Ukončení léčby SSRI/SNRI (zejména je-li náhlé) vede obvykle ke vzniku příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, diarea, palpitate, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy se vyskytly nejčastěji.

Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity a spontánně odezní, avšak u některých pacientů mohou být závažné a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se proto její ukončování postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxicita

Klinické údaje o předávkování escitalopramem jsou omezené a v mnoha případech zahrnují současné předávkování jinými přípravky. Ve většině případů byly hlášeny mírné nebo žádné symptomy.

Fatální případy předávkování escitalopramem byly pro samotný escitalopram hlášeny vzácně; většina případů zahrnovala předávkování souběžnou medikací. Dávky v rozmezí 400 a 800 mg samotného escitalopramu byly užity bez závažných symptomů.

Příznaky

Symptomy pozorované při předávkování escitalopramem zahrnují příznaky, které se vztahují především k centrální nervové soustavě (od závratě, tremoru a agitovanosti až ke vzácným případům serotoninového syndromu, křečí a kómatu), ke gastrointestinálnímu systému (nevolnost/zvracení), ke kardiovaskulárnímu systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a k poruše rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalémie, hyponatrémie).

Léčba

Specifické antidotum není k dispozici. Je nutno zajistit a udržet volné dýchací cesty, zajistit odpovídající oxygenaci a respirační funkce. Je třeba zvážit výplach žaludku a podání aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištěném perorálním požití. Doporučuje se sledovat srdeční a životně důležité funkce a zavést obecná symptomatická podpůrná opatření.

U pacientů s měštnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodloužují QT interval nebo u pacientů s narušeným metabolismem, např. s poruchou funkce jater, se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepressiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

ATC kód: N06AB10

Mechanismus účinku

Escitalopram je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou k primárnímu vazebnému místu. Váže se také na alosterické místo serotoninového transportéru s 1000krát nižší afinitou.

Escitalopram nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k řadě receptorů včetně 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminových D₁ a D₂, α₁, α₂, β-adrenoreceptorů, histaminových H₁, cholinergních muskarinových, benzodiazepinových a opioidních receptorů.

Inhibice zpětného vychytávání 5-HT je pravděpodobně mechanismem, který objasňuje farmakologické a klinické účinky escitalopramu.

Klinická účinnost

Depresivní epizody

Účinnost escitalopramu v léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů, kteří reagovali na léčbu v úvodní 8týdenní otevřené fázi studie s escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně, následně náhodně rozděleno do dvou skupin. V jedné skupině léčba pokračovala escitalopramem ve stejné dávce, ve druhé placebem. Druhá fáze studie trvala 36 týdnů. Relaps onemocnění nastal u pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem významně později ve srovnání s pacienty, kteří dostávali ve druhé fázi studie placebo.

Sociální úzkostná porucha

Účinnost escitalopramu byla potvrzena ve třech krátkodobých (12 týdnů) studiích a v dlouhodobé studii (6 měsíců) prevence relapsu onemocnění. Účinnost byla rovněž prokázána ve studii (24 týdnů) prováděné za účelem nalezení optimální dávky escitalopramu (5, 10 a 20 mg).

Generalizovaná úzkostná porucha

Účinnost escitalopramu v dávkách 10 a 20 mg denně byla prokázána ve čtyřech ze čtyř placebem kontrolovaných studiích.

Data shromážděná ze tří studií s podobným uspořádáním zahrnující 421 pacientů léčených escitalopramem a 419 pacientů užívajících placebo prokázala 47,5 % a 28,9 % respondérů a 37,1 % a 20,8 % remitérů. Setrvalý účinek byl pozorován od prvního týdne.

Zachování účinnosti escitalopramu v dávce 20 mg denně bylo prokázáno v randomizované 24 - 76týdenní studii u 373 pacientů, kteří reagovali na léčbu během úvodní 12týdenní otevřené fáze studie.

Obsedantně kompulzivní porucha

V randomizované dvojitě zaslepené studii s 20 mg escitalopramu denně se celkový skóre na škále Y-BOCS po 12 týdnech odlišoval od placeba. Po 24 týdnech byl účinek 10 mg i 20 mg escitalopramu denně významně lepší ve srovnání s placebem.

Prevence relapsu byla prokázána v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované 24týdenní studii u pacientů, kteří reagovali na léčbu v 16týdenní otevřené studii s 10 mg a 20 mg escitalopramu denně.

Prodloužení QT-intervalu

V dvojitě zaslepené placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna proti počáteční hodnotě QTc (měřena s korekcí dle Fridericia) 4,3 ms (90% CI: 2,2; 6,4) při dávce 10 mg/den a 10,7 ms (90% CI: 8,6; 12,8) při supratherapeutické dávce 30 mg/den (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy. Střední doba k dosažení maximální koncentrace (T_{max}) je 4 hodiny po opakovaném podávání. Absolutní biologickou dostupnost escitalopramu lze očekávat kolem 80 %, podobně jako je tomu pro racemický citalopram.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_{d,β}/F) po perorálním podání je přibližně 12-26 l/kg. Escitalopram a jeho hlavní metabolity se na plazmatické bílkoviny váží z méně než 80 %.

Biotransformace

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demetylované a didemetylované metabolity. Oba jsou farmakologicky účinné. Alternativně probíhá oxidace dusíku na N-oxid. Vlastní účinná látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakovaném podávání jsou střední koncentrace demetylovaného metabolitu obvykle 28-31 % a didemetylovaného < 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demetylovaný metabolit je zprostředkována systémem CYP2C19. Do určité míry se také mohou podílet enzymy CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

Eliminační poločas po opakovaném podávání ($t_{1/2}$) je zhruba 30 hodin a perorální plazmatická clearance (Cl_{oral}) je zhruba 0,6 l/min. Hlavní metabolity mají výrazně delší poločas vylučování. Escitalopram a hlavní metabolity se eliminují játry (metabolicky) a ledvinami, přičemž větší část užitá dávka se vyloučí močí ve formě metabolitů.

Linearita

Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatické hladiny je dosaženo během 1 týdne. Při podávání denní dávky 10 mg dosahuje plazmatická hladina průměrné hodnoty 50 nmol/l, s rozmezím 20-125 nmol/l.

Starší pacienti (nad 65 let)

Escitalopram se u starších pacientů eliminuje pomaleji ve srovnání s mladšími. Systémová expozice (AUC) je zhruba o 50 % vyšší u starších pacientů ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2).

Snížená funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (stupeň A a B podle klasifikace Child-Pugh) byl eliminační poločas přibližně dvakrát delší a expozice přibližně o 60 % vyšší oproti osobám s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Snížená funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů se sníženou funkcí ledvin (CL_{CR} 10-53 ml/min) zjištěn delší biologický poločas a mírné prodloužení expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly zjišťovány, ale mohou být zvýšené (viz bod 4.2).

Polymorfismus

U pomalých metabolizátorů CYP2C19 dosahuje plazmatická koncentrace escitalopramu dvojnásobné výše ve srovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebyla pozorována významná změna expozice (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že překlenovací toxikokinetické a toxikologické studie s escitalopramem a citalopramem u potkanů prokázaly podobný profil, nebyla prováděna úplná obvyklá série neklinických studií. Proto mohou být všechny údaje o citalopramu použity pro escitalopram.

Ve srovnávacích toxikologických studiích s potkany vykázaly escitalopram a citalopram po několikátýdenní léčbě v obecně toxických dávkách kardiotoxicitu včetně kongestivního srdečního selhání. Kardiotoxicita souvisí spíše s maximálními plazmatickými koncentracemi než se systémovými expozicemi (AUC). Maximální plazmatické koncentrace při hladinách nezpůsobujících žádný účinek převyšovaly 8krát hodnoty dosahované při klinickém použití, zatímco AUC pro escitalopram byla pouze 3-4krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6-7x vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Toto zjištění pravděpodobně vysvětluje zvýšený vliv biogenních aminů, tj. sekundárně k primárním

farmakologickým účinkům způsobujícím hemodynamické účinky ve smyslu snížení průtoku koronárními cévami a ischemií. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem a zkušenosti z klinických studií s escitalopramem nenaznačují, že by uvedená zjištění měla vliv na klinické užití.

Po dlouhodobém podávání escitalopramu a citalopramu potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlotech a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento účinek je reverzibilní po ukončení podávání. Akumulace fosfolipidů (fosfolipidóza) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčiv typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento jev významný pro člověka.

U escitalopramu byly provedeny studie genotoxicity a karcinogenicity. Racemický citalopram vykazoval pozitivní výsledky v některých *in vitro* studiích genotoxicity, nicméně výsledky ze studií *in vivo* byly negativní. Perorální podání citalopramu myším a potkanům ve studii karcinogenicity ukázalo zvýšený výskyt rakoviny tenkého střeva, což bylo přisuzováno použití citalopramu. Není jasné, zda jsou tyto výsledky relevantní pro escitalopram. Nicméně, nejsou žádné důkazy o přítomnosti výskytu karcinogenního účinku citalopramu u člověka.

V toxikologické studii zaměřené na sledování vlivu na vývoj plodu u potkanů byly pozorovány embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace kostí) při hodnotách AUC přesahujících hodnoty dosahované při klinickém použití. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací. Pre- a postnatální studie prokázaly snížené přežívání v období laktace při hodnotách AUC přesahujících hodnoty při klinickém použití.

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při vyšších hladinách, než je při expozici u lidí. Pro escitalopram nejsou k dispozici žádná data ze studií na zvířatech týkající se této problematiky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza (E 460)
sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva:

hypromelosa (E 464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-Al blistry obsahující

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tablet (v blistrech)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh, Hafnerstrasse 211, A-8054 Graz, Rakousko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Escitalopram +pharma 10 mg: 30/462/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.11.2013/20.8.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

17.9.2014