

Sp. zn. suks321333/2020

A sp. zn. suks321322/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ESTAN 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje escitalopramum 10 mg (jako escitaloprami oxalas).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta ESTAN 10 mg obsahuje 1,944 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety s hlubokou půlicí rýhou a postranními půlicími rýhami na vrchní straně a vyražením "A A" na spodní straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Bezpečnost denních dávek vyšších než 20 mg 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 agorafobie

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 6 měsíců a může být individuálně zvážena jako prevence relapsu onemocnění. Prospěšnost léčby má být v pravidelných intervalech přehodnocována.

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické označení pro specifické onemocnění, které se nemá zaměňovat 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

Počáteční dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta může být dávka zvýšena na maximálně 20 mg denně. Dlouhodobá léčba respondérů byla studována po dobu alespoň 6 měsíců u pacientů užívajících 20 mg/den. Prospěšnost léčby a dávka mají být pravidelně přehodnocovány (viz bod 5.1).

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD)

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 mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby došlo k plnému ústupu symptomů.

Přínos léčby a dávka mají 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 přípravku ESTAN v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů zjišťována.

Pediatrická populace

ESTAN nemá být užíván k léčbě dětí a dospívající do 18 let (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin

Dávkování u nemocných s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CLCR do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

Nemocní s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater mají užívat úvodní dávku 5 mg denně po dobu 2 týdnů. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit až na 10 mg denně. Opatrnost a pečlivá titrace dávky jsou nezbytné u pacientů s výrazným snížením funkce jater (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři CYP2C19

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

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby escitalopramem má být dávka postupně snižována během nejméně 1–2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4).

a 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo během ukončování léčby vyskytnou obtížně snesitelné příznaky, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve vysazování, které ale má probíhat mnohem pomaleji.

Způsob podání

ESTAN se užívá v jedné denní dávce společně s jídlem nebo nalačno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO inhibitory) je kontraindikována z důvodů rizika výskytu serotoninového syndromu doprovázeného agitovaností, třesem, hypertermií apod. (viz bod 4.5).

Současné užití escitalopramu a reverzibilních MAO-A inhibitorů (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního MAO inhibitoru linezolidu je kontraindikováno z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu (viz bod 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 prodlužují QT interval (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

ESTAN nemá být použit k léčbě dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivem v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Jestliže je přesto na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, má být pacient pečlivě sledován z hlediska výskytu sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Paradoxní úzkost

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

Záchvaty křečí

Pokud dojde k záchvatu křečí nebo se zvýší jejich četnost (u pacientů s dříve diagnostikovanou epilepsií), léčba escitalopramem má být přerušena. SSRI nemají být užívány pacienty s nestabilní epilepsií a pacienti se stabilizovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie

SSRI mají být užívána s opatrností u pacientů s máníí/hypománíí v anamnéze. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno SSRI vysadit.

Diabetes

U pacientů trpících diabetem může léčba SSRI narušit kontrolu glykemie (ve smyslu hypoglykemie/hyperglykemie). Může být nutné upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, mají být pacienti během tohoto období pečlivě monitorováni. Z obecné klinické zkušenosti s léčbou antidepresivy vyplývá, že v časných stádiích zotavování se může riziko sebevraždy zvýšit.

Také další psychické poruchy, u nichž je ESTAN předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Proto při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami mají platit stejná bezpečnostní opatření, jako při léčbě depresivní poruchy.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, a ti kteří vykazují významný stupeň sebevražedných myšlenek před začátkem léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a mají být během léčby pečlivě monitorováni. Metaanalýza 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, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

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

Akatizie/psychomotorický neklid

Léčba SSRI/SNRI může být doprovázena rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkost způsobujícím neklidem a potřebou pohybu, často spojenými s neschopností zůstat sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatremie

Hyponatremie, patrně v důsledku nepřiměřeného uvolňování antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), byla při léčbě SSRI pozorována vzácně a obvykle se upraví po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem hyponatremie je zapotřebí opatrnosti (starší pacienti, nemocní s cirhózou nebo při současné léčbě přípravky způsobujícími hyponatremii).

Krvácení

Při léčbě SSRI bylo zaznamenáno několik hlášení o výskytu podkožního krvácení, jako je ekchymóza a purpura. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů užívajících SSRI, obzvláště pokud současně užívají perorální antikoagulantia nebo jiné přípravky ovlivňující funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin, dipyridamol) a v případě sklonu ke krvácení.

SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Klinická zkušenost se současnou léčbou SSRI a ECT je omezená, je tedy zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Serotoninový syndrom

Při současné léčbě escitalopramem a přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan a další triptany, tramadol a tryptofan, je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Ve vzácných případech byl pozorován vznik serotoninového syndromu při současném užívání SSRI a serotonergně působících léčivých přípravků. Kombinace příznaků jako agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie mohou naznačovat rozvoj serotoninového syndromu. 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 účinků (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Příznaky z vysazení se vyskytují při ukončování léčby často, obzvláště pokud je přerušení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se vyskytovaly nežádoucí účinky během ukončování léčby u 25 % pacientů užívajících escitalopram a 15 % pacientů užívajících placebo.

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech: délka léčby, dávka užitá během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji se vyskytly závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestázie a pocity elektrických výbojů), poruchy spánku (zahrnující nespavost a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné, ale u některých pacientů mohou být svou intenzitou i závažné.

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

Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat po delší dobu (2–3 měsíce či déle). Doporučuje se tedy při ukončování léčby vysazovat escitalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců, dle individuální potřeby pacienta (viz bod 4.2, Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby).

Onemocnění věnčitých cév

Z důvodu omezených klinických zkušeností u pacientů s onemocněním věnčitých cév se doporučuje opatrnost (viz bod 5.3).

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 arytmii včetně *torsade de pointes*, a to převážně u žen, pacientů s hypokaliemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz bod 4.3, 4.5, 4.8 a 4.9 a 5.1).

Opatrnost se doporučuje u pacientů se signifikantní bradykardií a u pacientů s nedávno prodělaným akutním infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalemie a hypomagnezemie zvyšují riziko maligních arytmii a mají být upraveny před zahájením léčby escitalopramem. U pacientů se stabilizovaným srdečním onemocněním se má před zahájením léčby zvážit EKG vyšetření.

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

Glaukom s uzavřeným komorovým úhlem

SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost pupily s výslednou mydriázou. Tento mydriatický účinek je potenciálně schopný zúžit oční komorový úhel, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným komorovým úhlem, především u pacientů s predispozicí. Escitalopram má být proto užíván s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným komorovým úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

ESTAN obsahuje laktosu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace

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 kontraindikováno 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) a některá antihistaminika (astemizol, mizolastin).

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

U pacientů dostávajících SSRI v kombinaci s neselektivním ireverzibilním inhibitorem monoaminoxidázy (IMAO) a u pacientů po předchozím nedávném ukončení léčby SSRI, u kterých byla zahájena léčba IMAO, byly hlášeny případy závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je kontraindikován v kombinaci s ireverzibilními neselektivními IMAO. Je zapotřebí dodržet 14denní prodlevu mezi ukončením léčby ireverzibilními IMAO a začátkem užívání escitalopramu. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby ireverzibilními neselektivními IMAO je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu je kontraindikováno současné užívání MAO-A inhibitoru (např. moklobemid) a escitalopramu (viz bod 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

Reverzibilní neselektivní IMAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a nemá být podáván pacientům léčeným escitalopramem. Pokud je však taková kombinace nutná, použije se minimální dávkování současně s pečlivým sledováním pacienta (viz bod 4.3).

Ireverzibilní selektivní MAO-B inhibitor (selegilin)

Při současné léčbě s ireverzibilním inhibitorem MAO-B selegilinem je zapotřebí zvýšené opatrnosti vzhledem k možnosti vzniku serotoninového syndromu. Dávky nepřesahující 10 mg selegilinu denně byly bezpečně užívány s racemickým citalopramem.

Kombinace vyžadující pozornost při použití

Serotonergně působící léčivé přípravky

Současné užití serotonergně působících léčivých přípravků (např. buprenorfin, tramadol, sumatriptan a jiné triptany) může zvyšovat riziko vzniku serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění.

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

SSRI mohou snížit práh pro vznik záchvatů. Při současném užití přípravků, které též mohou snížit práh pro vznik záchvatů (např. antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol), je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Lithium, tryptofan

Jsou známy případy zvýšení účinku SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současná léčba takovými přípravky se SSRI 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).

Krvácení

Escitalopram může při současném užití s perorálními antikoagulancii ovlivnit antikoagulační účinek. Pacienti užívající perorální antikoagulancia mají být při zahájení a ukončení léčby escitalopramem pečlivě sledováni z hlediska srážlivosti krve (viz bod 4.4). Současné užívání nesteroidních antirevmatik (NSAID) může zvyšovat sklony ke krvácení (viz bod 4.4).

Alkohol

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

Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnesemii

Při současném podávání léčivých přípravků vyvolávajících hypokalemii/hypomagnesemii je zapotřebí opatrnosti, protože tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmii (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Ovlivnění farmakokinetiky escitalopramu jinými léčivými přípravky

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován především systémem CYP2C19, menší měrou se mohou též podílet systémy CYP3A4 a CYP2D6. Metabolismus hlavního metabolitu S-DCT (demethylcitalopramu) je pravděpodobně částečně katalyzován systémem CYP2D6.

Při současném užití escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg jednou denně (inhibitor systému CYP2C19) došlo ke středně významnému zvýšení (přibližně 50%) plazmatických koncentrací escitalopramu.

Při současném užití escitalopramu a cimetidinu v dávce 400 mg dvakrát denně (středně silný obecný inhibitor enzymatických systémů) došlo ke středně významnému zvýšení (přibližně 70%) plazmatických koncentrací escitalopramu. Při současném užití escitalopramu a cimetidinu je nutná opatrnost. Může být nutné upravit dávku.

Při současném užívání s inhibitory systému CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol a tiklopidin) nebo cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. V závislosti na výskytu nežádoucích účinků během současné léčby může být nezbytné snížení dávky escitalopramu (viz bod 4.4).

Ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků escitalopramem

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při současném užití escitalopramu a léčivých látek, které jsou metabolizované hlavně tímto enzymovým systémem, a které mají úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon a metoprolol (pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých látek ovlivňujících CNS, metabolizovaných převážně systémem CYP2D6 (antidepresiva: desipramin, klomipramin a nortriptylin; antipsychotika: risperidon, thioridazin a haloperidol). Někdy je zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

Při současném užití s desipraminem nebo metoprololem (substráty CYP2D6) se dvojnásobně zvýší jejich plazmatické hladiny.

Studie *in vitro* prokázaly, že escitalopram může též slabě inhibovat CYP2C19. V případě současného užití léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím systému CYP2C19 se doporučuje opatrnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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.

Těhotenství

Klinické zkušenosti s užitím escitalopramu u těhotných žen jsou pouze omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). ESTAN nemá být užíván v těhotenství, pokud to není prokazatelně nezbytné a vždy jen po pečlivém zvážení přínosu a možného rizika.

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

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI v pozdních stádiích těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty křečí, nestabilní tělesná teplota, obtíže při krmení, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být vyvolány následkem serotonergního působení přípravku nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů tyto komplikace začnou ihned nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI v těhotenství, zvláště v pozdním těhotenství, může u novorozenců zvyšovat riziko perzistentní plicní hypertenze (PPHN). Pozorovaný výskyt byl asi 5 případů na 1000 těhotenství. U běžné populace se vyskytuje 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Předpokládá se, že se escitalopram vylučuje do mateřského mléka. Kojení během léčby se proto nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli nebyl prokázán vliv escitalopramu na intelektové funkce a psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že každé psychofarmakum může ovlivnit schopnost úsudku a obvyklé dovednosti. Pacienti mají být upozorněni na možné riziko ovlivnění jejich schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se nejčastěji projevují během prvního nebo druhého týdne léčby a jejich intenzita a četnost výskytu se zpravidla v průběhu léčby snižují.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky typické pro skupinu SSRI a hlášené také po užití escitalopramu v klinických placebem kontrolovaných studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže a jsou seřazeny dle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu.

Četnosti jsou převzaty z klinických studií a nejsou upraveny na hladinu placeba. Četnosti jsou definovány takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Frekvence	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	Snížení nebo zvýšení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Pokles tělesné hmotnosti
	Není známo	Hyponatremie, anorexie ¹
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, abnormální sny Ženy i muži: pokles libida Ženy: anorgasmie
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, panické ataky, stavy zmatenosti
	Vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování ²
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Nespavost, somnolence, závratě, parestézie, tremor
	Méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, psychomotorický neklid/akatzie ¹
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie včetně <i>Torsade de Pointes</i>
Cévní poruchy	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Sinusitis, zívání
	Méně časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Krvácení z trávicího traktu (včetně krvácení z rekta)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitis, abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Zvýšená potivost
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	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 Poporodní krvácení ³
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

¹ Tyto účinky byly hlášeny pro terapeutickou skupinu SSRI.

² Během užívání escitalopramu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

³ Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Prodloužení QT intervalu

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

Účinky terapeutické skupiny

Epidemiologické studie, prováděné převážně u pacientů starších 50 let, ukazují zvýšené riziko zlomenin kostí u pacientů užívajících SSRI a TCA. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku je neznámý.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Ukončení léčby SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) často vede k objevení příznaků z vysazení. Nejčastěji byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestázie a pocity elektrických výbojů), poruchy spánku (zahrnující insomnii a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně závažné a spontánně odezní, nicméně u některých pacientů ale mohou být závažnější a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se 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 zkušenosti s předávkováním escitalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním jinými přípravky. Ve většině případů byly zaznamenány mírné nebo žádné příznaky. Fatální případy předávkování escitalopramem se vyskytly při požití samotného escitalopramu pouze zřídka, ve většině případů se jednalo o současnou medikaci jinými přípravky. Dávky v rozmezí 400 a 800 mg escitalopramu byly požitý bez závažných projevů.

Příznaky

Hlášení o předávkování escitalopramem obsahují především příznaky související s centrálním nervovým systémem (počínaje závratí, tremorem, agitovaností až po vzácné případy serotoninového syndromu, křečí a kómatu), gastrointestinálním systémem (nauzea/zvracení), kardiovaskulárním systémem (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a poruchou rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

Léčba

Specifické antidotum není k dispozici. Je nutno udržet průchodné dýchací cesty, zajistit dostatečné okysličení a dýchání. Je třeba zvážit výplach žaludku a použití aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištění perorálního předávkování. Je doporučeno průběžně sledovat činnost srdce a ostatních životně důležitých orgánů, společně s prováděním symptomatických podpůrných opatření.

Monitoring

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardiemi, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodlužují QT interval, nebo u pacientů s pozměněným metabolismem, např. s poruchou funkce jater, se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva - 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. Escitalopram se též váže na alosterické vazebné místo na transportéru serotoninu, s 1000násobně nižší afinitou. Escitalopram nemá žádnou nebo jen nízkou afinitu k receptorům 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA, D₁, D₂, adrenoreceptorům α_1 , α_2 a β , histaminovým H₁, cholinergním muskarinovým, benzodiazepinovým a opioidním receptorům.

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

Farmakodynamické účinky

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna proti počáteční hodnotě QTc (měřená 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 bod 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

Klinická účinnost

Depresivní epizody

Účinnost escitalopramu v akutní 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 léčeno úvodních 8 týdnů v otevřené fázi studie escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně. Následně byli náhodně rozděleni do dvou skupin. V jedné léčba pokračovala escitalopramem ve stejné dávce, ve druhé placebem. Druhá fáze studie trvala až 36 týdnů. V této studii nastal relaps onemocnění u pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem významně později ve srovnání s pacienty léčenými ve druhé fázi studie placebem.

Sociální úzkostná porucha

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

Generalizovaná úzkostná porucha

Escitalopram v dávce 10 a 20 mg/den byl účinný ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích ze čtyř.

V souhrnných údajích ze tří studií s podobným designem zahrnujících 421 pacientů léčených escitalopramem a 419 pacientů léčených placebem bylo 47,5 % a 28,9 % respondérů, resp. 37,1 % a 20,8 % pacientů v remisi. Trvalý účinek byl pozorován od týdne 1.

Udržení účinnosti escitalopramu v dávce 20 mg/den byla prokázáno po dobu 24–76 týdnů v randomizované studii udržení účinnosti u 373 pacientů, kteří reagovali v průběhu počáteční 12týdenní otevřené fáze léčby.

Obsedantně kompulzivní porucha

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii s 20 mg escitalopramu denně se celkové skóre na škále Y-BOCS po 12 týdnech odlišovalo od placeba. Po 24 týdnech byl účinek 10 mg i 20 mg escitalopramu denně významně superiorní vůči placebu.

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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy. Po opakovaném podání se dosahuje maximální hladiny (T_{max}) přibližně za 4 hodiny. Stejně jako u racemického citalopramu se absolutní biologická dostupnost escitalopramu předpokládá asi 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ($V_{d,\beta/F}$) 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 demethylované a didemethylované metabolity. Oba jsou farmakologicky účinné. Alternativně probíhá oxidace dusíku na metabolit N-oxid. Vlastní účinná látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakované dávce dosahují koncentrace demethylovaného metabolitu 28–31 % a didemethylovaného méně než 5 % koncentrace escitalopramu.

Biotransformace escitalopramu na demetylovaný metabolit je zprostředkována systémem CYP2C19. Do určité míry se též může podílet systém CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

Eliminační poločas po opakované dávce ($t_{1/2\beta}$) dosahuje hodnoty zhruba 30 hodin, perorální plazmatická clearance (Cl_{oral}) hodnoty 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 požitých dávek 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. Plocha pod křivkou představující systémovou expozici (AUC) je u starších pacientů asi o 50 % vyšší než u mladých zdravých dobrovolníků (viz bod 4.2).

Snížená funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň A a B podle klasifikace Child-Pugh) byl eliminační poločas přibližně dvojnásobný a expozice přibližně o 60 % vyšší než u jedinců 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 toxikokinetické a toxikologické studie escitalopramu a citalopramu u laboratorních potkanů prokázaly podobný profil obou zkoumaných látek, nebyla prováděna úplná obvyklá série předklinických studií s escitalopramem a údaje o citalopramu mohou být též použity pro escitalopram.

Ve srovnávacích toxikologických studiích s laboratorními potkany vykazaly escitalopram a citalopram kardiotoxicitu zahrnující měštnavé srdeční selhání, po několikátýdenní léčbě při užívání dávkování, které způsobuje obecnou toxicitu. Kardiotoxicita souvisí mnohem pravděpodobněji s maximální hodnotou plazmatické koncentrace než se systémovou expozicí (AUC). Ještě při maximální plazmatické hladině 8x vyšší, než jaké je dosahováno v klinické praxi, nedocházelo u pokusných zvířat k toxickým účinkům, hodnota AUC pro escitalopram byla jen 3–4x vyšší než v klinické praxi. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6–7x vyšší než expozice dosažená v klinické praxi. Toto zjištění pravděpodobně vysvětluje zvýšený vliv biogenních aminů a následně jejich druhotné farmakologické účinky - změny hemodynamiky ve smyslu snížení průtoku koronárními cévami a ischemii. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem a zkušenosti z klinických zkoušek s escitalopramem nenaznačují, že by tato zjištění měla klinický korelát.

Po dlouhodobějším podávání escitalopramu a citalopramu laboratorním potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatech a játrech byly zaznamenány v expozicích podobných jako u člověka. Tento jev je vratný po ukončení podávání.

Hromadění fosfolipidů (fosfolipidóza) bylo u zvířat pozorováno při podávání mnoha léčiv typu amfifilních kationtů. Není známo, zda tento fenomén je významný pro člověka.

Ve vývojové toxikologické studii zaměřené na sledování vlivu na vývoj plodu u laboratorních potkanů byl pozorován embryotoxický účinek (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace kostí) při hodnotách AUC přesahujících hodnoty dosahované v klinické praxi. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací. Pre- a postnatální studie prokázaly snížené přežívání v období laktace při hodnotách AUC přesahujících hodnoty z klinické praxe.

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při podstatně vyšších hladinách, než je expozice 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

sodná sůl kroskarmelosy

silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (koloidní bezvodý oxid křemičitý a mikrokrytalická celulóza)
mastek

magnesium-stearát

Potah tablety (potahová soustava Opadry II bílá)

monohydrát laktosy

hypromelosa (E 464)

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné nebo neprůhledné PVC/PE/PVDC/Al blistry

Velikost balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 180, 500, 1000 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupolis Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/144/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 3. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 8. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 1. 2021