

Sp. zn. sukls321314/2020
A sp. zn. sukls271702/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Escitil 10 mg potahované tablety
Escitil 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Escitil 10 mg: jedna tableta obsahuje escitalopramum 10 mg (ve formě escitaloprami oxalas).
Escitil 20 mg: jedna tableta obsahuje escitalopramum 20 mg (ve formě escitaloprami oxalas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Escitil 10 mg: oválná (8,1x5,6 mm), bílá, potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Escitil 20 mg: oválná (11,6x7,1 mm), bílá, potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně.
Tabletu 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 dávek vyšších než 20 mg denně nebyla prokázána.

Depresivní epizody

Doporučená 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 až 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 dále zvýšit maximálně na 20 mg denně.

Nejvyššího účinku je dosaženo přibližně po 3 měsících léčby. Léčba trvá několik měsíců.

Sociální úzkostná porucha

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

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem, přičemž doporučená délka léčby k upevnění terapeutické odpovědi je 12 týdnů. Dlouhodobá léčba pacientů reagujících na léčbu byla studována po dobu 6 měsíců a lze ji z hlediska prevence recidivy individuálně zvážit; prospěšnost léčby musí být v pravidelných intervalech přehodnocována.

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické označení pro specifické onemocnění, které by se nemělo 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

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

Dlouhodobá léčba pacientů reagujících na léčbu užívajících 20 mg denně byla hodnocena po dobu nejméně 6 měsíců. Přínos léčby a dávka musí být pravidelně přehodnocovány (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.

Jelikož obsedantně kompulzivní porucha patří mezi chronická onemocnění, musí být pacienti léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby se zajistil ústup příznaků.

Přínos léčby a dávka musí být přehodnocovány v pravidelných intervalech (viz bod 5.1).

Starší pacienti (nad 65 let)

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

Účinnost přípravku Escital v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů zjišťována.

Pediatrická populace

Escital se nemá užívat k léčbě dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin

Dávkování u nemocných s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat. U pacientů s vážnou poruchou funkce ledvin (Cl_{kr} do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

U nemocných s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater se doporučuje úvodní dávka 5 mg denně po dobu 2 týdnů. 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 kterých je známo, že jsou pomalí metabolizátoři enzymového systému CYP2C19, se

během prvních dvou týdnů léčby doporučuje počáteční dávka 5 mg denně.
V závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu lze dávku zvýšit na 10 mg denně (viz bod 5.2).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby

Náhlému ukončení léčby je třeba se vyhnout. Pokud se léčba escitalopramem ukončuje, je třeba dávku snižovat postupně po dobu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo při ukončování léčby vyskytnou obtížně snesitelné symptomy, lze zvážit obnovení předchozí předepsané dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, avšak mnohem pomalejším tempem.

Způsob podání

Perorální podání.

Escital se podává v jedné denní dávce a lze jej užívat společně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Současná léčba neselektivními, ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) je kontraindikována kvůli riziku serotoninového syndromu s agitovaností, třesem, hypertermií atd. (viz bod 4.5).

Kombinace escitalopramu s reverzibilními inhibitory MAO-A (např. moklobemidem) nebo reverzibilním neselektivním inhibitorem MAO linezolidem je kontraindikována kvůli riziku nástupu serotoninového syndromu (viz bod 4.5).

Escitalopram je kontraindikován u pacientů se získaným 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 platí pro terapeutickou třídu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Pediatrická populace

Escital by neměl být při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let užíván. 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 antidepresivou v porovnání s osobami, kterým bylo podáváno placebo. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby rozhodnuto přípravek podat, pak by měl být pacient pečlivě sledován s ohledem na výskyt sebevražedných symptomů. Kromě toho 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 antidepresivou 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 escitalopramu je třeba ukončit, jestliže u pacienta dojde poprvé ke vzniku záchvatů, nebo pokud dojde k nárůstu četnosti záchvatů (u pacientů s dříve diagnostikovanou epilepsií).

U pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se podávání přípravků SSRI vyhnout a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie

U pacientů s mánií/hypománií v anamnéze je nutno přípravky SSRI používat s opatrností. Podávání přípravků SSRI je nutno ukončit u každého pacienta vstupujícího do manické fáze.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI narušit kontrolu glykémie (hypoglykémie nebo hyperglykémie). Může být potřebná úprava 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). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby nemusí projevit, musí být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Další psychiatrické poruchy, u nichž je escitalopram předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Proto by měla při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami platit stejná bezpečnostní opatření, jako při léčbě depresivní poruchy.

Je známo, že pacienti, kteří mají v anamnéze příhody související se sebevraždou, nebo pacienti, kteří před zahájením léčby vykazují významný stupeň sebevražedných představ, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na 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, u nichž je zvýšené riziko, musí být během léčby tímto léčivým přípravkem pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

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

Akatizie/psychomotorický neklid

Užívání přípravků ze skupiny SSRI/SNRI je spojeno s rozvojem akatizie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou častého pohybu, což je často doprovázeno neschopností klidně sedět nebo stát. Výskyt těchto příznaků je nejpravděpodobnější v prvních týdnech léčby. U pacientů s uvedenými příznaky může být zvyšování dávky škodlivé.

Hyponatrémie

Hyponatrémie, která je pravděpodobně důsledkem nepřiměřeného vylučování antidiuretického hormonu (SIADH), byla při užívání SSRI hlášena vzácně a obecně ustupuje při přerušení léčby. Pozornost je třeba věnovat rizikovým pacientům, jako jsou starší osoby nebo pacienti s cirhózou, nebo při užití v kombinaci s jinými léky, které mohou způsobovat hyponatrémii.

Krvácení

Při podávání přípravků SSRI byly zaznamenány zprávy o abnormálním kožním krvácení, jako je ekchymóza a purpura. U pacientů užívajících SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při současném používání perorálních antikoagulancií, léčivých přípravků, o kterých je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček (například atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika, tiklopidin a dipyridamol) a u pacientů, u kterých jsou známy sklony ke krvácení.

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

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Se současným používáním SSRI a ECT jsou pouze omezené klinické zkušenosti, a proto se doporučuje

opatrnost.

Serotoninový syndrom

Pokud se escitalopram používá současně s léčivými přípravky se serotonergními účinky, jako je sumatriptan nebo další triptany, tramadol a tryptofan, doporučuje se opatrnost.

Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI současně se serotonergními léčivými přípravky hlášen serotoninový syndrom. Kombinace symptomů, jako je agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie, může ukazovat na vznik tohoto stavu. Pokud nastane, je třeba léčbu SSRI a serotonergním léčivým přípravkem ihned ukončit a zahájit symptomatickou léčbu.

Třezalka tečkovaná

Současné užívání SSRI a rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby

Příznaky z vysazení jsou při ukončování léčby běžné, zejména pokud je ukončení náhlé (viz bod 4.8). V klinických zkouškách se vyskytly nežádoucí příhody pozorované při přerušení léčby zhruba u 25 % pacientů léčených escitalopramem a u 15 % pacientů užívajících placebo.

Riziko příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech včetně délky léčby, dávky a rychlosti snižování dávky. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií a pocitů působení elektrického proudu), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední, avšak u některých pacientů může být jejich intenzita závažná.

Obvykle se vyskytují během několika prvních dnů po přerušení léčby, avšak vyskytly se i velmi vzácné zprávy o těchto příznacích u pacientů, kteří z nepozornosti vynechali některou dávku.

Tyto příznaky zpravidla spontánně odezní, obvykle vymizí během 2 týdnů, ačkoliv u některých jednotlivců se mohou vyskytovat delší dobu (2-3 měsíce nebo více). Proto se při ukončování léčby escitalopramem doporučuje postupné snižování dávky v průběhu několika týdnů či měsíců, podle potřeb pacienta (viz „Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby“, bod 4.2).

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.

Ischemická choroba srdeční

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem se u pacientů s ischemickou chorobou srdeční 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 arytmií včetně torsade de pointes, a to převážně u žen s hypokálií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.5, 4.8 a 4.9 a 5.1).

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

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalemie a hypomagnesemie 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.

Glaukom uzavřeného úhlu

SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost pupily, což může mít za následek rozvoj mydriázy. Tento mydriatický účinek může zúžit úhel oka, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom uzavřeného úhlu, zvláště u predisponovaných pacientů. Escitalopram je proto nutné používat s opatrností u pacientů s glaukodem uzavřeného úhlu anebo s glaukodem v anamnéze.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace:

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

U pacientů dostávajících SSRI v kombinaci s neselektivním, ireverzibilním inhibitorem monoaminooxidázy (IMAO) a u pacientů po předchozím nedávném ukončení léčby SSRI, u kterých byla zahájena léčba IMAO, byly hlášeny případy závažných reakcí (viz bod 4.3). V některých případech se u pacientů vyvinul serotoninový syndrom (viz bod 4.8).

Escitalopram je v kombinaci s neselektivními, ireverzibilními IMAO kontraindikován. Podávání escitalopramu lze zahájit 14 dní po přerušení léčby ireverzibilním IMAO. Před zahájením podávání neselektivního IMAO musí po přerušení léčby escitalopramem uplynout alespoň 7 dní.

Reverzibilní, selektivní inhibitor MAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku serotoninového syndromu je kombinace escitalopramu s inhibitorem MAO-A, jako je moklobemid, kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud se ukáže, že je taková kombinace nezbytná, musí se zahájit s minimálním doporučeným dávkováním, přičemž musí být zesíleno klinické sledování.

Reverzibilní, neselektivní inhibitor MAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilním, neselektivním inhibitorem MAO, který se nesmí pacientům léčeným escitalopramem podávat. Pokud se zjistí, že je tato kombinace nezbytná, musí se za pečlivého klinického dohledu podávat minimální dávky (viz bod 4.3).

Ireverzibilní, selektivní inhibitor MAO-B (selegilin)

Při kombinaci se selegilinem (ireverzibilní inhibitor MAO-B) se vyžaduje opatrnost vzhledem k riziku rozvoje serotoninového syndromu. Dávky selegilinu až do 10 mg/den byly spolu s racemickým citalopramem podávány bezpečně.

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 (fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i. v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, hydroxyzin, mizolastin) kontraindikováno.

Kombinace vyžadující opatrnost při užívání:

Serotonergní léčivé přípravky

Současné podávání se serotonergními léčivými přípravky (například tramadolem, sumatriptanem a dalšími triptany) může vést k serotoninovému syndromu.

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Doporučuje se opatrnost při současném užívání s jinými léčivými přípravky schopnými snižovat práh pro vznik záchvatů, jako jsou například antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanthy a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol.

Lithium, tryptofan

Vyskytly se zprávy o zvýšených účincích SSRI podávaných současně s lithiem nebo tryptofanem, a proto je třeba současné podávání SSRI s těmito léčivými přípravky provádět s opatrností.

Třezalka tečkovaná

Současné užívání SSRI a rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí (viz bod 4.4).

Krvácení

Při kombinaci escitalopramu s perorálními antikoagulancii může dojít k narušení antikoagulačních účinků. Pacienti podstupující terapii perorálními antikoagulancii musí být při zahájení nebo ukončení podávání escitalopramu pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Současné podávání spolu s nesteroidními protizánětlivými léčivy (NSAID) může zvýšit sklon ke krvácení (viz bod 4.4).

Alkohol

Žádné farmakodynamické či farmakokinetické interakce mezi escitalopramem a alkoholem se neočekávají. Nicméně stejně jako u jiných psychotropních léčivých přípravků se kombinace s alkoholem nedoporučuje.

Léčivé přípravky navozující hypokalemii/hypomagnesemii

Při současném užívání léčivých přípravků navozujících hypokalemii/hypomagnesemii je nutná opatrnost z důvodu zvýšeného rizika maligních arytmií (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolismus escitalopramu je zprostředkováván hlavně CYP2C19. K jeho metabolismu mohou rovněž přispívat CYP3A4 a CYP2D6, i když v menším rozsahu. Metabolismus hlavního metabolitu S-DCT (demetylovaný escitalopram) je patrně částečně katalyzován CYP2D6.

Současné podávání escitalopramu s omeprazolem 30 mg jednou denně (inhibitor CYP2C19) vedlo ke střednímu (zhruba 50%) nárůstu plazmatické koncentrace 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.

Proto je při současném podávání s inhibitory CYP2C19 (například omeprazolem, esomeprazolem, flukonazolem, fluvoxaminem, lansoprazolem, tiklopidinem) nebo cimetidinem nutná opatrnost. Na základě sledování vedlejších účinků během současné léčby může být nezbytné snížení dávky escitalopramu.

Účinky escitalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Escitalopram je inhibitorem enzymu CYP2D6. Při současném podávání escitalopramu s léčivými přípravky, které se metabolizují převážně tímto enzymem, a které mají úzký terapeutický index,

například flekainid, propafenon a metoprolol (pokud se užívá při srdečním selhání) nebo s některými přípravky působícími na centrální nervovou soustavu, které se metabolizují převážně prostřednictvím CYP2D6, například antidepresiva, jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika, jako je risperidon, thioridazin a haloperidol, se doporučuje opatrnost. Může být potřebná úprava dávkování.

Současné podávání s desipraminem nebo metoprololem vedlo v obou případech ke dvojnásobnému vzrůstu plazmatických hladin těchto dvou substrátů CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že escitalopram může též způsobovat slabou inhibici CYP2C19. Při současném užívání léčivých přípravků, které se metabolizují prostřednictvím CYP2C19, se doporučuje opatrnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro escitalopram jsou o expozici v těhotenství k dispozici pouze omezené klinické údaje.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Escital se nesmí v průběhu těhotenství užívat, pokud to není nezbytně nutné a pokud nebyl pečlivě zvážen poměr rizika a prospěchu.

Pokud matka užívá Escital do pozdějších stádií těhotenství, zejména ve třetím trimestru, je nutno novorozence sledovat. Během těhotenství nesmí dojít k náhlému přerušení užívání.

U novorozence se, pokud matka užívá SSRI/SNRI v pozdějších stádiích těhotenství, mohou objevit následující symptomy: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s krmením, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, nervozita, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a obtíže se spaním. Tyto symptomy by mohly být následkem buď serotoninergních účinků nebo abstinčních příznaků. Ve většině případů tyto komplikace začínají ihned nebo brzy (<24 h) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, 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.

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

Očekává se, že se escitalopram bude vylučovat do mateřského mléka.

Proto se během léčby nedoporučuje kojit.

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

I když bylo zjištěno, že escitalopram neovlivňuje duševní funkce ani psychomotorickou výkonnost, může kterýkoliv psychoaktivní léčivý přípravek zhoršovat schopnost úsudku nebo obvyklých dovedností.

Pacienti musí být upozorněni na možné riziko ovlivnění jejich schopností řídit vozidlo a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se objevují nejčastěji během prvního nebo druhého týdne léčby a jejich intenzita a frekvence obvykle při pokračování léčby klesají.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky známé pro SSRI a rovněž uváděné pro escitalopram buď v klinických studiích kontrolovaných placebem, nebo jako nežádoucí účinky spontánně hlášené po uvedení na trh jsou uváděny níže podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu.

Četnosti jsou převzaty z klinických studií; nejsou korigovány na placebo. Četnosti jsou definovány jako: 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 ($< 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	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 $< 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému					Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce	
Endokrinní poruchy					Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti		Hyponatrémie, anorexie ²
Psychiatrické poruchy		Úzkost, neklid, abnormální sny. Muži a ženy: pokles libida, ženy: anorgasmie	Bruxismus, agitovanost, nervozita, panická ataka, stavy zmatenosti	Agresivita, depersonalizace, halucinace	Mánie, sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování ¹
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Insomnie, somnolence, závratě, parestézie, třes	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa	Serotoninový syndrom	Dyskineze, poruchy pohybu, křeče, akatizie / psychomotorický neklid ²
Poruchy oka			Mydriáza, poruchy vidění		
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus		
Srdeční poruchy			Tachykardie	Bradykardie	Prodloužení QT na EKG, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy					Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Sinusitida, zívání	Epistaxe		

Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)		
Poruchy jater a žlučových cest					Hepatitida, odchylky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Zvýšené pocení	Kopřivka, alopecie, vyrážka, svědění		Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie			
Poruchy ledvin a močových cest					Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Muži: poruchy ejakulace, impotence	Ženy: metroragie, menoragie		Poporodní krvácení ³ Galaktorea, Muži: priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, pyrexie	Edém		

¹⁾ Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby escitalopramem nebo brzy po ukončení léčby (viz bod 4.4).

²⁾ Nežádoucí účinky hlášené pro terapeutickou třídu SSRI.

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 s hypokaliémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Skupinový účinek

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 (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby

Přerušení užívání SSRI/SNRI (zejména je-li náhlé) obvykle vede ke vzniku příznaků z vysazení. Nejběžněji hlášenými reakcemi jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií a pocitů působení elektrického proudu), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy. Obecně jsou tyto příhody mírné až střední intenzity a spontánně odezní, i když u některých pacientů mohou být závažné nebo mohou trvat po delší dobu. Proto se v případě, že již další léčba escitalopramem není nutná, doporučuje postupné ukončení 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

4.9 Předávkování

Toxicita

Klinické údaje o předávkování escitalopramem jsou omezené a v mnoha případech zahrnují současné předávkování jinými léky. Ve většině případů byly hlášeny mírné nebo žádné symptomy. Fatální případy předávkování escitalopramem byly pro samotný escitalopram hlášeny vzácně; většina případů zahrnovala předávkování souběžnými medikacemi. Dávky mezi 400 a 800 mg samotného escitalopramu byly užity bez závažných symptomů.

Symptomy

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

Léčba

Specifické antidotum neexistuje. Zajistěte a udržujte volné dýchací cesty, zajistěte příslušné funkce okysličování a dýchání. Je třeba zvážit výplach žaludku a použití aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provádět co nejdříve po perorálním požití. Doporučuje se sledování srdečních a životních funkcí spolu s celkovými symptomatickými podpůrnými opatřeními.

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodlužují 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: antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.
ATC kód: N06AB10

Mechanismus účinku

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

Escitalopram nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k řadě receptorů včetně 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminových D₁ a D₂ receptorů, α_1 -, α_2 -, β -adrenoceptorů, histaminových H₁, muskarinových, cholinergních, benzodiazepinových a opioidních receptorů.

Inhibice zpětného vychytávání 5-HT je jediným pravděpodobným mechanismem účinku vysvětlujícím farmakologické a klinické účinky escitalopramu.

Farmakodynamické účinky

V 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 body 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

Klinická účinnost

Depresivní epizody

Ve třech ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, krátkodobých (8 týdnů) studií bylo

zjištěno, že escitalopram je účinný při akutní léčbě depresivních epizod. V dlouhodobé studii prevence recidivy bylo 274 pacientů, kteří reagovali během počáteční 8týdenní otevřené fáze léčby escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg/den, randomizováno do skupin dále léčených escitalopramem ve stejné dávce nebo placebem, a to po dobu 36 týdnů. V této studii u pacientů léčených dále escitalopramem uplynula během následujících 36 týdnů do recidivy v porovnání s pacienty léčenými placebem významně delší doba.

Sociální úzkostná porucha

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

Generalizovaná úzkostná porucha

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

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

Zachování účinnosti escitalopramu v dávce 20 mg denně bylo prokázáno v randomizované 24 až 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 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 lepší než účinek placeba.

Prevence recidivy 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce je téměř úplná a nezávisí na příjmu potravy. (Střední hodnota doby k dosažení maximální koncentrace (střední hodnota T_{max}) je 4 h po opakovaném podávání). Absolutní biologickou dostupnost escitalopramu lze očekávat okolo 80 %, podobně jako je tomu u racemického citalopramu.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ($V_{d,\beta}/F$) po perorálním podání je zhruba 12 až 26 litrů/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 se může oxidovat dusík za vzniku N-oxidového metabolitu. Jak mateřská látka, tak metabolity se částečně vylučují jako glukuronidy. Po opakovaném podávání jsou střední hodnoty koncentrace demethylovaného a didemethylovaného metabolitu obvykle 28 až 31 %, respektive < 5% koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit je primárně zprostředkována systémem CYP2C19. Určitá účast enzymů CYP3A4 a CYP2D6 je možná.

Eliminace

Poločas eliminace ($t_{1/2\beta}$) po opakovaném podávání je zhruba 30 hodin a perorální plazmatická clearance (Cl_{oral}) je zhruba 0,6 litrů/min. Hlavní metabolity mají významně delší poločas vylučování. Předpokládá se, že escitalopram a hlavní metabolity se vylučují hepatickými (metabolickými) i renálními cestami,

přičemž většina dávky se vylučuje ve formě metabolitů močí.

Linearita

Farmakokinetika je lineární. Rovnovážných plazmatických hladin se dosáhne asi za 1 týden. Průměrné koncentrace v rovnovážném stavu 50 nmol/l (rozmezí 20 až 125 nmol/l) se dosáhne při denní dávce 10 mg.

Starší pacienti (>65 let)

Zdá se, že escitalopram se u starších pacientů ve srovnání s mladšími vylučuje pomaleji. Systémová expozice (AUC) je ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky u starších osob zhruba o 50 % vyšší (viz bod 4.2).

Snížená funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň A a B podle Child-Pughovy klasifikace) byl poločas eliminace escitalopramu zhruba dvakrát delší a expozice zhruba o 60 % vyšší oproti osobám s normální jaterní funkcí (viz bod 4.2).

Snížená funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu 10 až 53 ml/min) pozorován delší poločas a malý nárůst expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly studovány, ale mohou být zvýšené (viz bod 4.2).

Polymorfismus

Bylo pozorováno, že pomalí metabolizátoři pokud jde o CYP2C19 mají dvakrát vyšší plazmatické koncentrace escitalopramu ve srovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů pokud jde o CYP2D6 nebyla pozorována žádná významná změna expozice (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Úplná obvyklá série preklinických studií s escitalopramem nebyla provedena, jelikož překlenovací toxikokinetické a toxikologické studie prováděné u potkanů s escitalopramem a citalopramem vykazovaly podobný profil. Proto lze veškeré informace ohledně citalopramu extrapolovat na escitalopram.

V komparativních toxikologických studiích u potkanů vykazoval escitalopram a citalopram srdeční toxicitu, včetně měštnavého srdečního selhání, po několikátýdenní léčbě při užívání dávek, které způsobovaly celkovou toxicitu. Zdá se, že kardiotoxicita souvisí spíše s maximálními plazmatickými koncentracemi, než se systémovými expozicemi (AUC).

Maximální plazmatické koncentrace při dávkových hladinách nezpůsobujících žádný účinek převyšovaly (8krát) hodnoty dosahované při klinickém použití, zatímco AUC pro escitalopram byla pouze 3krát až 4krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Pro citalopram byly hodnoty AUC pro S-enantiomer 6 až 7krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Tyto nálezy se pravděpodobně vztahují k zesílenému vlivu biogenních aminů, tj. sekundárně k primárním farmakologickým účinkům způsobujícím hemodynamické účinky (snížení koronárního průtoku) a ischemii. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není jasný. Klinické zkušenosti s citalopramem a zkušenosti z klinických studií s escitalopramem neukazují, že by tyto nálezy měly klinický korelát.

V některých tkáních, například v plicích, nadvarlatech a játrech, byly po dlouhodobé léčbě escitalopramem a citalopramem u potkanů pozorovány zvýšené obsahy fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatech a játrech byly pozorovány při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento účinek je reverzibilní po skončení léčby. Akumulace fosfolipidů (fosfolipidóza) u zvířat byla pozorována v souvislosti s mnoha kationtovými amfifilními léky. Není známo, zda má tento jev jakoukoliv významnou relevanci pro člověka.

Ve studii vývojové toxicity u potkanů byly pozorovány embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace) při expozicích vyjádřených jako AUC převyšujících expozici

dosahovanou v klinickém použití. Nebyl zaznamenán žádný zvýšený výskyt malformací. Prenatální a postnatální studie ukázaly snížené přežívání během období laktace při expozicích vyjádřených jako AUC převyšujících expozici dosahovanou 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 (E460)
sodná sůl kroskarmelosy (E468)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát (E470b)

Potah tablety

hypromelosa (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500 tablet (blistrová balení)
30x1, 49x1 a 100x1 tableta (jednodávkový blistr)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Escitil 10 mg: 30/524/09-C

Escitil 20 mg: 30/526/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 7. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 12. 2020