

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Escitalopram Teva 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje escitalopramum 10 mg (ve formě escitaloprami oxalas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým označením „10“ na jedné straně tablety a půlící rýhou na druhé straně tablety.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

- depresivních epizod
- panické poruchy s nebo bez agorafobie
- sociální úzkostné poruchy (sociální fobie)
- generalizované úzkostné poruchy
- 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 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 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 hodnocena po dobu 6 měsíců a může být individuálně zvážena k prevenci relapsu onemocnění. Prospěšnost léčby by měla být v pravidelných intervalech přehodnocována.

Sociální úzkostná porucha je dobře definovaný diagnostický termín pro specifické onemocnění, které by nemělo být zaměněno 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 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.

OCD (obsedantně kompulzivní porucha) patří mezi chronická onemocnění. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby byl zajištěn úplný ústup příznaků onemocnění. Přínos léčby a dávka by měly být přehodnocovány v pravidelných intervalech (viz bod 5.1).

Starší pacienti (> 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 escitalopramu v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů zjišťována.

Pediatrická populace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Nemocní s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater by měli užívat úvodní dávku 5 mg denně po dobu 2 týdnů. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit až na maximálně 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. 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 by měla 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 během snižování dávky nebo po ukončení léčby tyto obtížně snesitelné příznaky vyskytnou, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

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

Současná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) je kontraindikovaná vzhledem k riziku serotoninového syndromu s podrážděností, třesem, hypertermií atd. (viz bod 4.5).

Kombinovaná léčba escitalopramem a reverzibilními inhibitory MAO-A (např. moklobemid) nebo neselektivním inhibitorem MAO linezolidem je kontraindikovaná vzhledem k riziku vzniku 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 se vztahují na celou skupinu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Pediatrická populace

Escitalopram Teva by neměl být použit k terapii pediatrické populace. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u pediatrické populace léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by měl být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u pediatrické populace 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 by mělo být ukončeno, pokud se u pacienta objeví záchvaty poprvé nebo se zvýší četnost záchvatů (u pacientů s předchozí diagnózou epilepsie). U pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se vyhnout podávání přípravků SSRI a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie

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

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI narušit kontrolu glykémie (ve smyslu hypoglykémie/hyperglykémie) do té míry, že je zapotřebí upravit dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky

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, měli by být pacienti pečlivě monitorováni, dokud k takovému zlepšení nedorazí. Z obecné klinické zkušenosti s léčbou antidepresivou vyplývá, že v časných stádiích zotavování se může riziko sebevraždy zvýšit.

Ostatní psychické poruchy, u kterých je Escitalopram Teva předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedného chování. 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.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významnou sebevražednou představivost před začátkem léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů a měli by být během léčby pečlivě monitorováni.

Meta-analýza 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, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

Pacienti (a jejich ošetřovatele) 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/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 v klidu sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatrémie

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

Krvácivost

Při léčbě SSRI byly hlášeny případy podkožního krvácení jako je ekchymóza a purpura. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). Doporučuje se pečlivé sledování pacientů užívajících SSRI, obzvláště pokud současně užívají perorální antikoagulantia nebo jiné přípravky ovlivňující funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin a dipyridamol) a v případě sklonu ke krvácivým stavům.

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Serotoninový syndrom

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

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 antidepresiv typu 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 se běžně vyskytují při ukončování léčby, obzvláště pokud je ukončení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se vyskytovaly nežádoucí účinky během ukončování léčby u 25 % pacientů užívajících escitalopram a u 15 % pacientů užívajících placebo.

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech: délka léčby, dávka užitá během léčby a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, diareja, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně závažné, ale u

některých pacientů mohou probíhat intenzivněji. Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale velmi vzácně se můžou vyskytnout i 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”).

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.

Onemocnění věnčitých cév

Z důvodu omezených klinických zkušeností u pacientů s onemocněním věnčitých cév se doporučuje zvýšená 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 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 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 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.

Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost zornice mající za následek mydriázu. Tento mydriatický účinek může zúžit úhel oka a tím způsobit zvýšení nitroočního tlaku a vznik glaukomu s uzavřeným úhlem, zejména u pacientů s predispozicemi. Escitalopram se proto musí používat s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Pomocné látky

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 léčiv

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

Vyskytly se závažné reakce při současné léčbě antidepresivy typu SSRI s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminoxidázy po předchozí nedávno ukončené léčbě SSRI (viz bod 4.3). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je kontraindikován v kombinaci s neselektivními ireverzibilními IMAO. Je zapotřebí dodržet prodlevu 14 dní mezi ukončením léčby ireverzibilními IMAO a zahájením léčby escitalopramem. 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, nelze doporučit současné užívání inhibitoru MAO-A 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 inhibitor MAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a neměl by být podán pacientům léčeným escitalopramem. Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta (viz bod 4.3).

Ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B (selegilin)

Při současné léčbě s ireverzibilním inhibitorem MAO-B selegilinem je zapotřebí zvýšené opatrnosti vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu. Dávky nepřesahující 10 mg selegilinu 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, hydroxyzin, mizolastin) kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Serotonergně působící léčiva

Současné užití serotonergně působících léčiv (např. tramadol, buprenorfin, sumatriptan a jiné triptany) může vést ke vzniku serotoninového syndromu.

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

SSRI mohou snížit práh pro vznik záchvatů. Při současném užívání escitalopramu a jiných přípravků snižujících záchvatový práh (např. antidepresiva – tricyklická, SSRI; neuroleptika – fenothiaziny, thioxantény 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).

Krvácivost

Escitalopram může při současném užití ovlivnit účinek perorálních antikoagulancií. Pacienti užívající perorální antikoagulancia by měli být při zahájení a ukončení léčby escitalopramem pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Současné užívání nesteroidních antirevmatik (NSAID) může vést ke sklonu ke krvácivým stavům (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 podání léčivých přípravků, které způsobují hypokalemii/hypomagnesemii a tím 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. Biotransformace hlavního metabolitu *s-demethylcitalopramu* (S-DCT) je pravděpodobně částečně katalyzována systémem CYP2D6.

Při současném užití escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg denně (inhibitor systému 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, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. V závislosti na výskytu nežádoucích účinků během konkomitantní 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 určitá opatrnost při současném užití escitalopramu a léčiv s úzkým terapeutickým indexem, která jsou metabolizována tímto enzymovým systémem (např. flekainid, propafenon a metoprolol – pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých psychofarmak metabolizovaných převážně systémem CYP2D6, např. antidepresiva: desipramin, klomipramin a nortriptylin; antipsychotika: risperidon, thioridazin a haloperidol). Někdy je zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

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

Těhotenství

Klinické zkušenosti s užitím escitalopramu u těhotných žen jsou pouze omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Během těhotenství lze Escitalopram Teva užívat jen pokud je to nezbytné a pouze po pečlivém zvážení přínosu a možného rizika.

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

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stádií těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, křeče, nestabilní tělesná teplota, obtíže při krmení, zvracení, hypoglykémie, 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 začínají komplikace okamžitě nebo brzy (< 24 hodin) 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

Předpokládá se, že se escitalopram vylučuje mateřským mlékem. Kojící ženy by tedy neměly escitalopram užívat.

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 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 tříděny dle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu.

Četnosti jsou převzaty z klinických studií a nejsou upraveny na hladinu placeba. Četnosti jsou charakterizovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
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, nárůst tělesné hmotnosti
	Méně časté	Pokles tělesné hmotnosti
	Není známo	Hyponatrémie, anorexie ¹
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida, anorgasmie u žen
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stavy zmatenosti
	Vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace,
	Není známo	Mánie, sebevražedné myšlenky a 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/akatizie ¹
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu, 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	Krvácení z trávicího traktu (včetně krvácení z rekta)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, odchylky v jaterních testech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Zvýšená potivost
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus
	Není známo	Ekchymózy, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Poruchy ejakulace a impotence u mužů
	Méně časté	Metroragie a menoragie u žen
	Není známo	Galaktorea, poporodní krvácení ³ , priapismus u mužů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

¹Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny pro celou terapeutickou skupinu SSRI.

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

³Tento 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).

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

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Ukončení léčby SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) často vede k objevení příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, diareja, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně závažné a spontánně odezní. U některých pacientů ale mohou být závažnější 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků 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

Zkušenosti s předávkováním escitalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním jinými přípravky. Ve většině případů byly zaznamenány mírné nebo žádné příznaky. Případy fatálního zakončení se vyskytly pouze vzácně při požití samotného escitalopramu. Ve většině případů se jednalo o současnou medikaci jinými přípravky. Dávky v rozmezí 400 a 800 mg escitalopramu byly požitý bez závažných projevů.

Příznaky předávkování

Příznaky předávkování escitalopramem zahrnují ovlivnění funkce centrálního nervového systému (počínaje závratí, tremorem, agitovaností až po vzácné případy serotoninového syndromu, křečí a kómatu), gastrointestinálního traktu (nevolnost/zvracení), kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a porušení elektrolytové/vodní rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie).

Zvládání předávkování

Specifické antidotum escitalopramu není k dispozici. Je nutno udržet průchodné dýchací cesty, zajistit dostatečné okysličení a dýchání. Může být zvážen 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.

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 skupina: N 06 AB 10

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, afinita je 1000x nižší.

Escitalopram nemá žádnou nebo jen nízkou afinitu k receptorům serotoninovým 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminovým D₁, D₂, adrenergním α_1 , α_2 , β , histaminovým H₁, cholinergním muskarinovým, benzodiazepinovým a opioidním.

Inhibice zpětného vychytávání 5-HT je pravděpodobně 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 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 – 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 36 týdnů. Relaps onemocnění nastal 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 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 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 % remitérů. 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 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.

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 biologická dostupnost racemického citalopramu je zhruba kolem 80 %, pro escitalopram se uvažuje podobná hodnota.

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 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 až 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný 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 požitá 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. Plocha pod křivkou představující systémovou expozici (AUC) je u starších pacientů asi o 50 % vyšší než u mladších dobrovolníků (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (stupeň A a B podle klasifikace Child-Pugh) byl eliminační poločas escitalopramu přibližně dvojnásobný a expozice přibližně o 60 % vyšší než u jedinců s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Porucha 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 několikátýdenních toxikologických studiích s laboratorními potkany vykázaly escitalopram a citalopram v obecně toxických dávkách kardiotoxicitu; včetně kongestivního srdečního selhání. Kardiotoxicita souvisí mnohem pravděpodobněji s hodnotou plazmatické koncentrace než se systémovou expozicí (AUC). Ještě při plazmatické hladině 8x vyšší, než jaké je dosahováno v klinické praxi, nedocházelo u pokusných zvířat k toxickým účinkům, hodnota AUC pro escitalopram byla 3-4x vyšší než v klinické praxi. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6-7x vyšší než 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 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 nadvarlatech a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento účinek je reverzibilní po ukončení podávání. Fosfolipidóza (akumulace fosfolipidů) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčiv typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento jev významný pro 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
koloidní bezvodý oxid křemičitý
sodná sůl kroskarmelosy
kyselina stearová
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry: 3 roky.

Lahvičky:

- doba použitelnosti: 2 roky
- doba použitelnosti po prvním otevření: 100 dní

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

PVC/PVdC/Al blistr. Velikost balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200 a 500 potahovaných tablet a perforovaný jednodávkový blistr: 49x1, 50x1, 100x1 a 500x1 potahovaných tablet.

40ml HDPE lahvička uzavřená víčkem s dětským bezpečnostním uzávěrem. Velikost balení: 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/166/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 2. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 8. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2021