

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Depresinal 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

10 mg: oválné (8,1 x 5,6 mm), bílé až téměř bílé potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů 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

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

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

Panická porucha s agorafobií nebo bez ní

Doporučená úvodní dávka je 5 mg denně během prvního týdne a poté se zvyšuje na 10 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku dále zvýšit maximálně na 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 až 4 týdnů.

Poté může být dávka v závislosti na individuální odpovědi pacienta snížena na 5 mg denně nebo zvýšena maximálně 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 na léčbu lze tuto dávku zvyšovat maximálně na 20 mg denně.

Dlouhodobá léčba osob reagujících na léčbu byla studována po dobu alespoň 6 měsíců u pacientů dostávajících 20 mg za den. Prospěšnost léčby a dávka by se měly v pravidelných intervalech přehodnocovat (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 maximálně na 20 mg denně.

Vzhledem k tomu, že OCD je chronické onemocnění, pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby byla jistota, že došlo k úplnému vymizení příznaků.

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

Pediatrická populace

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

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 Depresinal u starších pacientů se sociální úzkostnou poruchou nebyla studována.

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_{CR} do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

Nemocní s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater by měli užívat úvodní dávku 5 mg denně po dobu prvních 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 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 maximálně 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 ukončování léčby vyskytnou obtížně snesitelné příznaky, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by ale mělo probíhat postupně a mnohem pomaleji.

Způsob podání

Perorální užití.

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

4.3 Kontraindikace

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

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

Současné užití escitalopramu a reverzibilních inhibitorů MAO-A (např. moklobemidu) nebo reverzibilního neselektivního inhibitoru MAO linezolidu je kontraindikováno z důvodu rizika 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

Depresinal by neměl být použit k terapii 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 antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti při 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 antidepresivy mohou zvýraznit symptomy úzkosti. Tato paradoxní reakce obvykle odezní během dvou týdnů léčby. Ke snížení pravděpodobnosti výskytu anxiogenního účinku se doporučuje léčbu zahájit nižší úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Záchvaty křečí

Léčba přípravkem by měla být přerušena, pokud se u pacienta poprvé objeví křeče nebo se zvýší četnost záchvatů (u pacientů s epilepsií). Antidepresiva typu SSRI by neměla být užívána pacienty s nestabilní epilepsií. Pacienti se stabilizovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie

Antidepresiva typu SSRI by měla být užívána s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno antidepresiva typu SSRI vysadit.

Diabetes

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

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (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 takové zlepšení nenastane. 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 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 depresí.

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

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

Akatizie/psychomotorický neklid

Léčba přípravky ze skupiny 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 v klidu. 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 je zapotřebí opatrnosti (starší pacienti, nemocní s cirhózou nebo při současném užívání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobovat hyponatrémii).

Krvácení

Při léčbě antidepresivy typu SSRI bylo zaznamenáno několik hlášení o výskytu krvácení do kůže, jako ekchymózy a purpura. Doporučuje se pečlivě 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, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin a dipyridamol) a pacientů, u nichž je znám sklon ke krvácení.

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

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 jinými přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan a další triptany, tramadol, buprenorfin či tryptofan, je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Vzácně byl hlášen vznik serotoninového syndromu při současném užívání SSRI a jiných serotonergně působících léčivých přípravků. Kombinace příznaků jako agitovanost, třes, myoklonus, hypertermie a/nebo gastrointestinální příznaky mohou naznačovat rozvoj tohoto potenciálně život ohrožujícího stavu. 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 způsobit zvýšený výskyt nežádoucích reakcí (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

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

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech, k nimž patří délka léčby, dávka užitá během léčby a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezií 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 může být jejich intenzita závažná.

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

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

Ischemická choroba srdeční

Z důvodu omezených zkušeností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční 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 hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz bod 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnost se doporučuje u pacientů s 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 a vést k mydriáze. Tento mydriatický účinek může zúžit oční komorový úhel, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem, zvláště u predisponovaných pacientů. Escitalopram je proto nutné používat s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným 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.

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 ireverzibilními neselektivními IMAO. Léčba escitalopramem může být zahájena za 14 dnů po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby ireverzibilními neselektivními IMAO je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

Reverzibilní selektivní inhibitory MAO-A (moklobemid)

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

Reverzibilní neselektivní IMAO (linezolid)

Antibakteriální léčivo linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a neměl by 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 inhibitor MAO-B (selegilin)

Při současné léčbě s ireverzibilním inhibitorem MAO-B selegilinem je zapotřebí zvýšené opatrnosti vzhledem k možnosti vzniku serotoninového syndromu. Dávky do 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, mizolastin) kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost:

Serotonergní léčiva

Současné podávání jiných serotonergně působících léčiv (např. tramadol, buprenorfin, sumatriptan a jiné triptany) může vést ke vzniku potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

Antidepresiva typu 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, thioxanthy a butyrofenony; meflochin, bupropion a tramadol), je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Lithium, tryptofan

Byly zaznamenány případy zvýšeného účinku antidepresiv typu SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současná léčba takovými přípravky se SSRI probíhat za zvýšené opatrnosti.

Třezalka tečkovaná

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

Krvácení

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

Současné užívání NSAID může zvýšit sklony ke krvácení (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 vyvolávající hypokalémii/hypomagnezémii

Při souběžném použití léčivých přípravků způsobujících hypokalémii/hypomagnezémii je nutná opatrnost, protože tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

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

Při současném podávání escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg denně (inhibitor systému CYP2C19) došlo k mírnému zvýšení (přibližně 50%) 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 užití escitalopramu 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 konkomitantní léčby může být nezbytné snížení dávky escitalopramu.

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, metoprolol – pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých léčiv ovlivňujících CNS, která jsou metabolizována převážně systémem CYP2D6 (antidepresiva: desipramin, klomipramin a nortriptylin; antipsychotika: risperidon, thioridazin a haloperidol). Může být zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

Při současném užití s desipraminem nebo metoprolelem (substráty CYP2D6) se v obou případech dvojnásobně zvýší plazmatické hladiny těchto substrátů.

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.

V reprodukčních toxikologických studiích s escitalopramem u laboratorních potkanů byly pozorovány embryo-fetotoxické účinky, avšak nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací (viz bod 5.3). Během těhotenství lze Depresinal užívat jen pokud je to zcela nezbytné a pouze po pečlivém zvážení přínosu a možného rizika.

Novorozenci matek, které užívaly Depresinal do pozdních stádií těhotenství a zejména ve třetím trimestru, by měli být pečlivě sledováni. Je nutné se vyvarovat náhlého 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 způsobeny buď serotonergním působením přípravku, nebo se jedná o příznaky z vysazení. Tyto komplikace většinou začínají ihned nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užití SSRI v těhotenství, zvláště v pozdním těhotenství, může zvyšovat riziko perzistentní pulmonální hypertenze u novorozence (PPHN). Pozorované riziko bylo přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V celkové populaci je výskyt 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.

Proto se v průběhu 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

Ačkoli nebyl prokázán vliv escitalopramu na duševní funkce nebo psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že každé psychofarmakum může ovlivnit schopnost úsudku nebo 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 podle 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 $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce	
Endokrinní poruchy					Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení nebo zvýšení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti		Hyponatrémie, anorexie ²
Psychiatrické poruchy		Úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida u žen a mužů, anorgasmie u žen	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvat paniky, stavy zmatenosti	Agresivita, depersonalizace, halucinace	Mánie, sebevražedné představy, sebevražedné chování ¹
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Nespavost, somnolence, závratě, parestázie, tremor	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa	Serotoninový syndrom	Dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, akatázie/psychomotorický neklid ²
Poruchy oka			Mydriáza, zrakové poruchy		
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus		

Srdeční poruchy			Tachykardie	Bradykardie	Prodloužený QT interval na EKG, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy					Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Sinusitida, zívání	Epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech	Krvácení z trávicího traktu (včetně krvácení z rekta)		
Poruchy jater a žlučových cest					Hepatitis, abnormální testy jaterní funkce
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Zvýšená potivost	Kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus		Ekchymózy, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie			
Poruchy ledvin a močových cest					Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a poruchy prsu		Poruchy ejakulace a impotence u mužů	Metroragie a menoragie u žen		Galaktorea, poporodní krvácení ³ , priapismus u mužů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, pyrexie	Edém		

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

²Tyto příhody byly hlášeny pro terapeutickou skupinu SSRI.

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

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Ukončení léčby SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) často vede k výskytu příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezií 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 a spontánně odezní. U některých pacientů ale mohou být závažnější a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se ji ukončit postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Skupinové účinky

Epidemiologické studie prováděné převážně u pacientů ve věku 50 let a starších prokázaly zvýšené riziko kostních zlomenin u pacientů dostávajících SSRI a TCA. Mechanismus vedoucí k tomuto riziku není znám.

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 pouze vzácně při požití samotného escitalopramu. Ve většině případů se jednalo o současnou medikaci jinými přípravky. Dávky escitalopramu v rozmezí 400 a 800 mg nevyvolaly žádné závažné příznaky.

Příznaky předávkování

Příznaky zaznamenané při předávkování escitalopramem zahrnují hlavně příznaky 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 rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalémie, hyponatrémie).

Léčba

Specifické antidotum escitalopramu není k dispozici. Je nutno zajistit a udržet průchodné dýchací cesty, zajistit dostatečné okysličování a respirační funkce. Může být zvážen výplach žaludku a podání aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištění perorálním 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: antidepressiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
ATC kód: N06AB10

Mechanismus účinku

Escitalopram je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou k primárnímu vazebnému místu. Escitalopram se též váže na alosterické vazebné místo přenašeče serotoninu s afinitou 1000x nižší.

Escitalopram nemá žádnou nebo jen nízkou afinitu k serotoninovým receptorům 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 jediným pravděpodobným mechanismem účinku, který objasňuje farmakologické a klinické účinky escitalopramu.

Farmakodynamické účinky

V dvojité 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

Účinnost escitalopramu v léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů, kteří reagovali na léčbu v úvodní otevřené fázi studie s escitalopramem v dávce 10 – 20 mg denně (délka 8 týdnů) randomizováno 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 jak ve třech krátkodobých (12 týdnů) studiích, tak u respondérů v dlouhodobé 6měsíční studii prevence recidivy 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

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, dvojité 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, dvojité 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. Po opakovaném podání se dosahuje maximální hladiny (T_{max}) přibližně za 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost racemického citalopramu je zhruba kolem 80 %, pro escitalopram se uvažuje podobná hodnota.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_{dβ}/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, didemethylované metabolity. Obojí 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 < 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 (metabolická cesta) a ledvinami, přičemž větší část požitá dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů.

Linearita

Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatické hladiny je dosaženo asi 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 zdravých dobrovolníků (viz bod 4.2).

Snížená funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou 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 s escitalopramem a citalopramem u laboratorních potkanů prokázaly podobný profil obou zkoumaných látek, nebyla prováděna úplná obvyklá série studií. Údaje pro citalopram mohou být též použity pro escitalopram.

Ve srovnávacích několikátýdenních toxikologických studiích u laboratorních potkanů 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 delším podávání escitalopramu a citalopramu laboratorním potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatech a játrech byly zaznamenány též u mužů. Tento jev je vratný po ukončení podávání. Fosfolipidóza (hromadění fosfolipidů) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčiv typu amfifilních kationtů. Není známo, zda tento fenomén je významný pro člověka.

V 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 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:

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

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

Blistr: oPA/Al/PVC-Al

Velikost balení: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tablet (blistr)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502, Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Depresinal 10 mg: 30/765/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11. 11. 2009/28. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 6. 2022