

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Escitalopram Grindeks 5 mg potahované tablety
Escitalopram Grindeks 10 mg potahované tablety
Escitalopram Grindeks 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje escitalopram-oxalát odpovídající 5 mg escitalopramu.
10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje escitalopram-oxalát odpovídající 10 mg escitalopramu.
20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje escitalopram-oxalát odpovídající 20 mg escitalopramu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Escitalopram Grindeks 5 mg: bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru přibližně 6 mm.

Escitalopram Grindeks 10 mg: bílá až téměř bílá, oválná bikonvexní potahovaná tableta o velikosti přibližně 8 mm x 6 mm, s nápisem 1 a 0 po obou stranách půlicí rýhy na jedné straně tablety. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Escitalopram Grindeks 20 mg: bílá až téměř bílá, oválná bikonvexní potahovaná tableta o velikosti přibližně 12 mm x 7 mm, s půlicí rýhou na jedné straně tablety. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Bezpečnost denních dávek vyšších než 20 mg nebyla stanovena.

Epizody depresivní poruchy

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

K dosažení antidepressivní odpovědi jsou obvykle nutné 2-4 týdny. Po odeznění příznaků je pro upevnění odpovědi nutná léčba po dobu alespoň 6 měsíců.

Panická úzkostná porucha s nebo bez agorafobie

Úvodní dávka 5 mg je doporučena během prvního týdne, před jejím zvýšením na 10 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku dále zvýšit až na maximálně 20 mg denně.

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

Sociální úzkostná porucha

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

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem, doporučená délka léčby k upevnění terapeutické odpovědi je 12 týdnů. Dlouhodobá léčba respondérů byla hodnocena po dobu 6 měsíců a může být individuálně zváženo její využití pro prevenci relapsu onemocnění. Přínos léčby má být přehodnocován v pravidelných intervalech.

Sociální úzkostná porucha je dobře definovaný diagnostický termín označující specifické onemocnění, které nemá být zaměňováno s nadměrnou ostýchavostí. Farmakoterapie je indikována pouze tehdy, pokud onemocnění podstatně zasahuje do pracovních nebo sociálních činností pacienta.

Tato léčba nebyla porovnávána s kognitivní behaviorální terapií. Farmakoterapie je součástí celkové léčebné strategie.

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 byla hodnocena po dobu nejméně 6 měsíců u pacientů užívajících 20 mg denně. Přínos léčby a dávka mají být v pravidelných intervalech přehodnocovány (viz bod 5.1).

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD)

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

Jelikož OCD patří mezi chronická onemocnění, pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby se zajistilo, že došlo k vymizení symptomů.

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

Starší pacienti (> 65 let)

Úvodní dávka je 5 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na 10 mg denně (viz bod 5.2). Účinnost escitalopramu v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů hodnocena.

Pediatrická populace

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

Snížená funkce ledvin

Dávkování u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat.

U pacientů s významně sníženou funkcí ledvin (Cl_{cr} nižší než 30 ml/min) je doporučena opatrnost (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

Po dobu prvních dvou týdnů léčby je u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater doporučena úvodní dávka 5 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na 10 mg denně. Opatrnost a obzvláště pečlivá titrace dávky jsou nezbytné u pacientů s významně sníženou funkcí jater (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři substrátů cytochromu CYP2C19

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

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby escitalopramem má být dávka postupně snižována během nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Pokud se během snižování dávky nebo po ukončení léčby vyskytnou netolerovatelné příznaky, může být zváženo obnovení léčby s předchozí předepsanou dávkou. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které má ale probíhat mnohem pomaleji.

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Escitalopram Grindeks se podávají v jedné denní dávce a mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

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

Kombinace escitalopramu a *reverzibilních* inhibitorů MAO-A (např. moklobemid) nebo *reverzibilního neselektivního* inhibitoru MAO linezolidu je kontraindikována z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.5).

Escitalopram je kontraindikován u pacientů se známým prodloužením QT intervalu nebo s vrozeným syndromem prodloužení QT intervalu.

Souběžné užívání escitalopramu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, je kontraindikováno (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 Grindeks nemá být používán k léčbě pediatrické populace. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích častěji pozorovány u pediatrické populace léčené antidepresivy v porovnání s tou, která dostávala placebo. Avšak jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, má být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Paradoxní úzkost

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

Epileptické záchvaty

Podávání escitalopramu má 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 SSRI a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie

U pacientů s anamnézou mánie/hypománie mají být SSRI používány s opatrností. Pokud se pacient dostává do manické fáze, je nutno SSRI vysadit.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI narušit kontrolu glykemie (ve smyslu hypoglykemie nebo hyperglykemie). Může být zapotřebí upravit dávkování inzulínu a/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 nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je Escitalopram Grindeks předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

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

Pacienti, a zvláště ti se zvýšeným rizikem, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají 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 byla doprovázena výskytem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou pohybu, často spojenou s neschopností zůstat sedět či stát v klidu. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může mít zvýšení dávky nepříznivý vliv.

Hyponatremie

Při léčbě SSRI byla vzácně pozorována hyponatremie, pravděpodobně způsobená nepřiměřeným uvolňováním antidiuretického hormonu (SIADH), která se zpravidla upraví po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem hyponatremie, jako jsou starší pacienti, nebo u pacientů s cirhózou, nebo při souběžné léčbě přípravky způsobujícími hyponatremii, je zapotřebí opatrnosti.

Krvácení

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). Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících SSRI, zejména při současném užívání perorálních antikoagulancií nebo jiných přípravků ovlivňujících funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin a dipyridamol), a u pacientů se sklony ke krvácení.

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Serotoninový syndrom

Pokud se escitalopram podává souběžně s léčivými přípravky se serotonergními účinky, jako jsou triptany (včetně sumatriptanu), opioidy (včetně tramadolu) a tryptofan, je zapotřebí opatrnosti. Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI souběžně se serotonergními léčivými přípravky hlášen serotoninový syndrom. Kombinace příznaků jako agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie může naznačovat rozvoj serotoninového syndromu. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému riziku výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

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

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech zahrnujících délku léčby, dávku užívanou během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji byly hlášeny závrať, smyslové poruchy (včetně parestzie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity, ale u některých pacientů může být jejich intenzita závažná. Obvykle se objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale mohou se též velmi vzácně vyskytnout u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku.

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

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a 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

Z důvodu omezených klinických zkušeností 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 ventrikulární arytmie 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 hypokalemie a hypomagnesemie zvyšují riziko maligních arytmií a mají být před zahájením léčby escitalopramem upraveny.

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

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

Glaukom s uzavřeným komorovým úhlem

SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost pupily, což může vést k rozvoji mydriázy. Tento mydriatický účinek má potenciál zúžit oční komorový úhel, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným komorovým úhlem, především u predisponovaných pacientů. Escitalopram má být proto užíván s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným komorovým úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, 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

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky u pacientů léčených SSRI v kombinaci s neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) a u pacientů léčených IMAO následně po nedávno ukončené léčbě SSRI (viz bod 4.3). V některých případech u těchto pacientů došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je kontraindikován v kombinaci s neselektivními ireverzibilními IMAO. Léčba escitalopramem může být zahájena 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Po ukončení léčby escitalopramem je třeba počkat alespoň 7 dní, než se zahájí léčba neselektivními ireverzibilními IMAO.

Reverzibilní selektivní inhibitor MAO-A (moklobemid)

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

Reverzibilní neselektivní inhibitor MAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a nemá být podáván pacientům léčeným escitalopramem. Pokud je však tato kombinace nutná, použije se minimální dávkování a pod pečlivým dohledem lékaře (viz bod 4.3).

Ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B (selegilin)

Při souběžné léčbě se selegilinem (ireverzibilní inhibitor MAO-B) je zapotřebí zvýšené opatrnosti vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu. Dávky selegilinu nepřesahující 10 mg denně byly bezpečně užívány s racemickým citalopramem.

Prodloužení QT intervalu

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

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost:

Serotonergní léčivé přípravky

Souběžné podávání se serotonergními léčivými přípravky, např. opioidy (včetně tramadolu), a triptany (včetně sumatriptanu) může vést ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik epileptických záchvatů

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

Lithium, tryptofan

Při souběžném užívání SSRI s lithiem nebo tryptofanem byly hlášeny případy zvýšení účinků, proto musí souběžné podávání SSRI s těmito přípravky probíhat za zvýšené opatrnosti.

Třezalka tečkovaná

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

Krvácení

Při kombinaci escitalopramu a perorálních antikoagulancií může dojít k ovlivnění jejich antikoagulačního účinku. Pacienti užívající perorální antikoagulancia mají být při zahájení nebo ukončení léčby escitalopramem pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Souběžné podávání s nesteroidními protizánětlivými přípravky (NSAID) může vést ke zvýšenému sklonu ke krvácení (viz bod 4.4).

Alkohol

Farmakodynamické ani farmakokinetické interakce mezi escitalopramem a alkoholem se nepředpokládají. Avšak podobně jako při užívání jiných psychofarmak se kombinace s alkoholem nedoporučuje.

Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnesemii

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

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován především systémem CYP2C19. K metabolismu mohou také přispívat systémy CYP3A4 a CYP2D6, ačkoli v menší míře. Metabolismus hlavního metabolitu S-DCT (demethylovaný escitalopram) je pravděpodobně částečně katalyzován systémem CYP2D6.

Při souběžném podávání escitalopramu a omeprazolu (inhibitor CYP2C19) v dávce 30 mg denně došlo ke střednímu (přibližně 50%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu.

Souběžné podávání escitalopramu s cimetidinem (středně silný enzymatický inhibitor) v dávce 400 mg dvakrát denně vedlo ke střednímu (přibližně 70%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu. Při podávání escitalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Může být nutné upravit dávkování.

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

Vliv escitalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje s užíváním escitalopramu v těhotenství jsou pouze omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Escitalopram Grindeks nemá být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné, a pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a možného rizika.

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

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

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

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než 2násobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4, 4.8).

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli nebyl prokázán vliv escitalopramu na intelektuální funkce nebo na psychomotorický výkon, kterékoli psychofarmakum může ovlivnit schopnost úsudku nebo obvyklých dovedností. Pacienti mají být upozorněni na možné riziko ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Četnosti jsou převzaty z klinických studií, nejsou upraveny vůči placebo. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Není známo	Hyponatremie, anorexie ¹
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida Ženy: anorgasmie
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stav zmatenosti
	Vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování ²
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Insomnie, somnolence, závrať, parestezie, tremor
	Méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, poruchy hybnosti, konvulze, psychomotorický neklid/akatizie ¹
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, zrakové poruchy
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu na EKG, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Sinusitida, zívání
	Méně časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, abnormální hodnoty jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Zvýšené pocení
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, exantém, pruritus
	Není známo	Ekchymóza, angioedém

Třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Muži: porucha ejakulace, impotence
	Méně časté	Ženy: metroragie, menoragie
	Není známo	Galaktorea Muži: priapismus Poporodní krvácení ³
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

¹ Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny pro terapeutickou skupinu SSRI.

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

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

Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie 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, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Účinky terapeutické skupiny

Epidemiologické studie provedené především u pacientů ve věku od 50 let ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u pacientů, kteří užívají SSRI nebo tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Ukončení léčby SSRI/SNRI (zejména je-li náhlé) obvykle vede ke vzniku příznaků z vysazení. Nejčastěji byly hlášeny závrať, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity a spontánně odezní, avšak u některých pacientů mohou být závažné a/nebo trvat delší dobu. Není-li léčba escitalopramem již dále nutná, doporučuje se její ukončování postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Toxicita

Klinické údaje o předávkování escitalopramem jsou omezené a v mnoha případech zahrnují současně předávkování jinými přípravky. Ve většině případů byly hlášeny mírné nebo žádné symptomy. Fatální případy předávkování samotným escitalopramem byly hlášeny vzácně; většina případů zahrnovala předávkování souběžnou medikací. Dávky v rozmezí 400 až 800 mg samotného escitalopramu byly užity bez závažných symptomů.

Příznaky

Příznaky pozorované při nahlášených případech předávkování escitalopramem zahrnují symptomy, které se vztahují především k centrální nervové soustavě (od závratě, tremoru a agitovanosti až ke vzácným případům serotoninového syndromu, konvulzím a kómatu), ke gastrointestinálnímu systému (nauzea/zvracení), ke kardiovaskulárnímu systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení QT intervalu a arytmie) a k poruchám rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

Léčba

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

U pacientů s kongestivním srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají přípravky prodlužující 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 selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou k primárnímu vazebnému místu. Váže se také na alosterické místo serotoninového transportéru s 1000krát nižší afinitou.

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

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

Farmakodynamické účinky

Ve 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

Epizody depresivní poruchy

Účinnost escitalopramu v akutní léčbě epizod depresivní poruchy byla prokázána ve třech ze čtyř dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studií. V dlouhodobé studii prevence relapsu bylo 274 pacientů, kteří reagovali na léčbu v úvodní 8týdenní otevřené fázi studie s escitalopramem v dávce 10 mg nebo 20 mg denně, a byli po dobu až 36 týdnů náhodně rozděleni k pokračující léčbě escitalopramem ve stejné dávce nebo k podávání placeba. U pacientů, kteří byli v této studii stále léčeni escitalopramem, nastal relaps onemocnění během 36 týdnů významně později ve srovnání s těmi, kteří dostávali placebo.

Sociální úzkostná porucha

Účinnost escitalopramu byla potvrzena jak ve třech krátkodobých (12týdenních) studiích, tak u respondérů v 6měsíční studii prevence relapsu sociální úzkostné poruchy. Ve 24týdenní studii zaměřené na stanovení dávky byla prokázána účinnost dávky 5, 10 a 20 mg 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 léčených escitalopramem a 419 pacientů užívajících placebo prokázala 47,5 % a 28,9 % respondérů a 37,1 % a 20,8 % remitérů. Setrvalý účinek byl pozorován od prvního týdne.

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

Obsedantně kompulzivní porucha

V randomizované dvojité zaslepené klinické studii se celkové skóre na škále Y-BOCS u pacientů užívajících 20 mg escitalopramu denně oddělilo od skóre pacientů s placebem po 12 týdnech. Po 24 týdnech byly dávky 10 mg i 20 mg escitalopramu denně významně účinnější než placebo.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ($V_{d,\beta}/F$) 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 léčivá látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakovaném podávání jsou průměrná koncentrace demethylovaného metabolitu obvykle 28-31 % a didemethylovaného < 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit je zprostředkována systémem CYP2C19. Do určité míry se také mohou podílet enzymy CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2\beta}$) po opakovaném podávání je přibližně 30 hodin a perorální plazmatická clearance (CL_{oral}) je přibližně 0,6 l/min. Hlavní metabolity mají výrazně delší poločas vylučování. Předpokládá se, že se escitalopram a hlavní metabolity eliminují játry (metabolicky) i ledvinami, přičemž větší část užití dávky 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 (> 65 let)

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

Snížená funkce jater

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

Snížená funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů s poruchou funkce 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 substrátů CYP2C19 dosahuje plazmatická koncentrace escitalopramu dvojnásobné výše ve srovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů substrátů 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. Všechny údaje o citalopramu mohou být extrapolovány na escitalopram.

Ve srovnávacích několikátýdenních toxikologických studiích s potkany vykázaly escitalopram a citalopram v obecně toxických dávkách kardiotoxicitu včetně kongestivního srdečního selhání. Kardiotoxicita souvisí spíše s maximálními plazmatickými koncentracemi než se systémovými expozicemi (AUC). Maximální plazmatické koncentrace při hladinách nezpůsobujících žádný účinek převyšovaly (8krát) hodnoty dosahované při klinickém použití, zatímco AUC pro escitalopram byla pouze 3 až 4krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6 až 7krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Tato zjištění pravděpodobně vysvětluje zvýšený vliv biogenních aminů, tj. sekundárně k primárním farmakologickým účinkům způsobujícím hemodynamické účinky (snížení průtoku koronárními cévami) a ischemii. 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, např. plicích, nadvarlatech a játrech, pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatech a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento účinek je reverzibilní po ukončení podávání. Akumulace fosfolipidů (fosfolipidóza) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčiv typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento jev významný pro člověka.

V toxikologické studii u potkanů zaměřené na sledování vlivu na vývoj plodu 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 hladinách vyšších než je při expozici u člověka. 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:

Mikrokryсталická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Hypromelosa (E 464)
Mastek (553b)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva:

Hypromelosa (E 464)
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC/Al blistry nebo OPA/Al//Al blistry obsahující 14, 28, 30, 56, 98 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel: +371 67083 205
Fax: +371 67083 505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Escitalopram Grindeks 5 mg potahované tablety: 30/616/21-C
Escitalopram Grindeks 10 mg potahované tablety: 30/617/21-C
Escitalopram Grindeks 20 mg potahované tablety: 30/618/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 8. 2023