

Sp. zn. sukls161473/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Itakem 5 mg potahované tablety

Itakem 10 mg potahované tablety

Itakem 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje escitalopramum 5 mg (jako escitaloprami oxalas)

10 mg:

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

20 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje escitalopramum 20 mg (jako escitaloprami oxalas)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

5 mg:

Kulatá, bikonvexní, bílá potahovaná tableta o průměru 6 mm, na jedné straně označená písmenem „E“.

10 mg:

Oválná, bikonvexní, bílá potahovaná tableta o rozměrech 6,4 x 9,25 mm, na jedné straně označená písmenem „E“ a půlicí rýhou na druhé straně a po stranách. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

20 mg:

Oválná, bikonvexní, bílá potahovaná tableta o rozměrech 8 x 11,7 mm, na jedné straně označená písmenem „E“ a půlicí rýhou na druhé straně a po stranách. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

- depresivních epizod.
- panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.
- 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 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 zvýšit maximálně na 20 mg denně.

Maximálního 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 pacientů reagujících příznivě na léčbu trvající 6 měsíců se ukázala jako účinná z hlediska prevence relapsu onemocnění a může být individuálně zvážena. Prospěšnost léčby by měla být v pravidelných intervalech přehodnocována.

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické označení 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 této léčby v porovnání s kognitivně-behaviorální terapií nebyl hodnocen. Farmakoterapie je 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, maximálně na 20 mg denně.

Dlouhodobá léčba respondérů byla sledována nejméně 6 měsíců u pacientů užívajících 20 mg denně. Přínos léčby a dávka by měly být přehodnocovány v pravidelných intervalech (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).

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 zjišťována.

Pediatrická populace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater mají užívat úvodní dávku 5 mg denně po dobu 2 týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na 10 mg denně. Opatrnost a mimořádně pečlivá titrace dávky jsou nezbytné u pacientů s těžkou 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 léku pozorované při přerušení léčby

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby escitalopramem se dávka postupně snižuje během nejméně 1 - 2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se při snižování dávky nebo během ukončování léčby vyskytnou obtížně snesitelné příznaky, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve vysazování, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

Způsob podání

Přípravek Itakem se užívá v jedné denní dávce 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. moklobemid) 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

Níže uvedená zvláštní upozornění a opatření se vztahují na celou skupinu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Pediatrická populace

Přípravek Itakem se nemá používat k léčbě 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 léčené antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak je třeba pacienta pečlivě sledovat z hlediska výskytu 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 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

Pokud se u pacienta vyskytnou záchvaty poprvé nebo se zvýší jejich frekvence (u pacientů s předchozí diagnózou epilepsie), je třeba léčbu escitalopramem přerušit. Antidepresiva typu SSRI nemají užívat pacienti s nestabilní epilepsií a pacienti se stabilizovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie

Antidepresiva typu SSRI se mají používat s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno antidepresiva typu SSRI vysadit.

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba antidepresivy typu SSRI narušit kontrolu glykémie (ve smyslu hypoglykémie či hyperglykémie). Může být zapotřebí upravit dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, 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 Itakem předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s velkou 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, 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 sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

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

Akatizie/psychomotorický neklid

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

Hyponatrémie

Vzácně byla při léčbě antidepresivy typu SSRI pozorována hyponatrémie, patrně v důsledku nepřiměřeného uvolňování antidiuretického hormonu (syndrom SIADH). Hyponatrémie se obvykle

upraví po ukončení léčby. Opatrnosti je třeba u pacientů se zvýšeným rizikem, jako jsou starší pacienti nebo pacienti s cirhózou, nebo při současné léčbě jinými přípravky, které mohou způsobit hyponatrémii.

Krvácení

Při léčbě antidepresivy typu SSRI byly popsány případy výskytu podkožního krvácení, jako jsou ekchymózy 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, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin, dipyridamol) a u pacientů se sklonem 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 jsou triptany (včetně sumatriptanu), opioidy (včetně tramadolu) 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 ukazovat na 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 účinků (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení léku pozorované při přerušení léčby

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

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech: délka léčby, dávka použitá během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji se vyskytly závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. 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 mohou se též sporadicky vyskytnout u pacientů, kteří opomněli užít předepsanou dávku.

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

Sexuální dysfunkce

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

Ischemická choroba srdeční

Z důvodu omezených klinických zkušeností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční se u nich 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 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 arytmiie, léčba by měla být přerušena a mělo by být provedeno EKG vyšetření.

Glaukom uzavřeného úhlu

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

Pomocná látka

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

Při současné léčbě antidepresivy typu SSRI s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) se vyskytly závažné reakce, 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.

S používáním escitalopramu se může začít po 14 dnech od vysazení léčby ireverzibilním IMAO. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby ireverzibilním neselektivním 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 (moklobemid) a escitalopramu (viz bod 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

Reverzibilní neselektivní IMAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a nemá se podávat pacientům léčeným escitalopramem. V nezbytných případech se použije 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 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, při jejichž používání je zapotřebí opatrnost

Serotonergně působící léčivé přípravky

Současné užití serotonergně působících léčivých přípravků např. opioidů (včetně tramadolu), a triptanů (včetně sumatriptanu) může vést ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

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

Lithium, tryptofan

Jsou známy případy zvýšených účinků antidepresiv typu SSRI při současném podávání s lithiem nebo tryptofanem, a 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 účinků (viz bod 4.4).

Krvácení

Escitalopram může při současném podání s perorálními antikoagulancii 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 s nesteroidními antiflogistiky (NSAIDs) může zvýšit tendenci 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

Opatrnosti je zapotřebí při současném užívání léků vyvolávajících hypokalémii/hypomagnezémii, protože tyto poruchy zvyšují riziko maligních arytmii (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Ovlivnění farmakokinetiky escitalopramu jinými léčivými přípravky

Metabolizmus escitalopramu je zprostředkován především systémem CYP2C19, menší měrou se mohou též podílet systémy CYP3A4 a CYP2D6. Biotransformace hlavního metabolitu demetylovaného escitalopramu (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 užívání s inhibitory systému CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol a tiklopidin) nebo cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. V závislosti na výskytu nežádoucích účinků při souběžné léčbě může být nezbytné snížení dávky escitalopramu (viz bod 4.4).

Ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků escitalopramem

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při současném užití escitalopramu a léčiv s úzkým terapeutickým indexem, která jsou metabolizována tímto enzymovým systémem (např. flekainid, propafenon, metoprolol – pokud jsou použity při srdečním selhání) nebo některých psychofarmak metabolizovaných 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 metoprololem (substráty CYP2D6) se dvojnásobně zvýší jejich plazmatické hladiny.

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

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).

V těhotenství lze přípravek Itakem užívat jen pokud je to nezbytné a pouze po pečlivém zvážení přínosu a možného rizika.

Novorozence matek, které užívaly escitalopram do pozdních stádií těhotenství, zejména do třetího trimestru, je třeba pečlivě sledovat. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly antidepresiva typu 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 tyto komplikace začínají ihned nebo brzy (do 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 1 000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1 000 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.

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 intelektuální funkce nebo psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že každé psychofarmakum může ovlivnit schopnost úsudku a obvyklých dovedností. Pacienty je třeba upozornit na možné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky známé u SSRI a též popsané u escitalopramu buď v placebem kontrolovaných klinických studiích nebo jako spontánní postmarketingová hlášení jsou uvedena níže podle tříd orgánových systémů a četnosti.

Frekvence jsou uváděny podle klinických studií; nejsou upraveny vůči placebo.

Frekvence je definována takto:

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).

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafalaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížení nebo zvýšení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Není známo	Hyponatrémie, anorexie ¹
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida, anorgasmie u žen

	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, panická ataka, stavy zmatenosti
	Vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování ²
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Nespavost, somnolence, závratě, parestázie, třes
	Méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, pohybové poruchy, konvulze, psychomotorický neklid/akatázie ¹
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, 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, abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Zvýšená potivost
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus
	Není známo	Ekchymóza, 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 Muži: priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

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

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

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

Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, především u žen 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).

Účinek třídy

Epidemiologické studie - provedené především 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 léku pozorované při přerušení léčby

Ukončení léčby antidepresivy typu SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) často vede k výskytu příznaků z vysazení. Nejčastěji se vyskytly závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity a spontánně odezní. U některých pacientů ale mohou být závažnější a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se její ukončování postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Toxicita

Zkušenosti s předávkováním escitalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním jinými přípravky. Ve většině případů nebyly zaznamenány žádné nebo jen mírné příznaky. Smrtné případy předávkování escitalopramem podaným v monoterapii byly zaznamenány vzácně při požití samotného escitalopramu. Ve většině případů se jednalo o současné předávkování více léky. Dávky escitalopramu v rozmezí 400 a 800 mg byly požitý bez závažných příznaků.

Příznaky předávkování

Předávkování escitalopramem zahrnují příznaky ovlivnění funkce centrálního nervového systému (počínaje závratí, tremorem, agitovaností až po vzácné případy serotoninového syndromu, křečí a kómatu), gastrointestinálního traktu (nauzea/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. Je třeba zvážit výplach žaludku a použití aktivního uhlí. Výplach žaludku se má provést co nejdříve po perorálním požití escitalopramu. Doporučuje se

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: N06AB10

Mechanismus účinku

Escitalopram je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou na primární vazební místo. Váže se rovněž na alosterické místo transportéru serotoninu s 1 000x nižší afinitou.

Escitalopram nemá žádnou nebo jen nízkou afinitu k celé řadě receptorů, jako jsou 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminové D₁, D₂, adrenergní α_1 , α_2 , β , histaminové H₁, cholinergní muskarinové, benzodiazepinové a opioidní receptory.

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

Farmakodynamické účinky

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna proti počáteční hodnotě QTc (měřená s korekcí dle Fridericia) 4,3 ms (90% CI: 2,2; 6,4) při dávce 10 mg/den a 10,7 ms (90% CI: 8,6; 12,8) při supratherapeutické dávce 30 mg/den (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

Klinická účinnost

Depresivní epizody

Účinnost escitalopramu v léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (trvání 8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů léčeno úvodních 8 týdnů v otevřené fázi studie escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně; následně byli randomizováni 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 u 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 studiích.

Údaje shromážděné 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. 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 předpokládá 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 demetylované a didemetylované metabolity. Oba jsou farmakologicky účinné. Alternativně probíhá oxidace dusíku na N-oxidový metabolit. Vlastní účinná látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakované dávce dosahují koncentrace demetylovaného metabolitu 28 - 31 % a didemetylovaného méně než 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demetylovaný metabolit je zprostředkována systémem CYP2C19. Do určité míry se též může podílet systém CYP3A4 a CYP2D6

Eliminace

Eliminační poločas po opakované dávce ($t_{1/2\beta}$) dosahuje hodnoty zhruba 30 hodin, perorální plazmatická clearance (Cl_{oral}) hodnoty zhruba 0,6 l/min. Hlavní metabolity mají výrazně delší poločas.

Domníváme se, že escitalopram a hlavní metabolity se eliminují játry (metabolicky) a ledvinami, přičemž větší část požitá dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů.

Linearita

Farmakokinetika escitalopramu je lineární. Ustálených plazmatických hladin je dosaženo zhruba během 1 týdne. Při podávání denní dávky 10 mg dosahuje plazmatická hladina v ustáleném stavu průměrné hodnoty 50 nmol/l, s rozmezím 20 - 125 nmol/l.

Starší pacienti (> 65 let)

Escitalopram se u starších pacientů eliminuje zřejmě pomaleji ve srovnání s mladšími. Plocha pod křivkou plazmatických hodnot představující systémovou expozici (AUC) je u starších pacientů asi o 50 % vyšší než u mladších (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10 - 53 ml/min) zjištěn delší biologický poločas a mírné prodloužení expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly zjišťovány, ale mohou být zvýšené (viz bod 4.2).

Polymorfismus

U pomalých metabolizátorů CYP2C19 dosahuje plazmatická koncentrace escitalopramu dvojnásobné výše ve srovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebyla pozorována významná změna expozice (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že toxikokinetické a toxikologické studie escitalopramu a citalopramu u laboratorních potkanů prokázaly podobný profil obou zkoumaných látek, nebyla prováděna úplná obvyklá série studií. Údaje o citalopramu mohou být proto použity i pro escitalopram.

Ve srovnávacích toxikologických studiích prováděných na potkanech vykázaly escitalopram a citalopram kardiotoxicitu včetně městnavého srdečního selhání při použití obecně toxických dávek. Kardiotoxicita souvisí mnohem pravděpodobněji s hodnotou vrcholové plazmatické koncentrace než se systémovou expozicí (AUC). Ještě při vrcholové plazmatické hladině 8x vyšší, než jaké je dosahováno v klinické praxi, nedocházelo u pokusných zvířat k toxickým účinkům, hodnota AUC pro escitalopram byla pouze 3 - 4x vyšší než hodnota dosažená v klinické praxi. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6 - 7x vyšší než v klinické praxi. Tato zjištění pravděpodobně souvisí se zvýšeným vlivem na biogenní aminy, tj. sekundárně k primárním farmakologickým účinkům, způsobujícím změny hemodynamiky ve smyslu snížení průtoku koronárními tepnami a ischemií. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem a escitalopramem a zkušenosti z klinických studií s escitalopramem neukazují na to, že by uvedená zjištění měla klinický význam.

Po delším podávání escitalopramu a citalopramu laboratorním potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatach a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných těm užívaným u člověka. Tento jev je reverzibilní 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.

Ve studii vývojové toxicity u potkanů byly zjištěny embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace kostí) při hodnotách AUC přesahujících hodnoty dosahované v klinické praxi. Nebyla zaznamenána zvýšená frekvence malformací. Prenatální 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: mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelosy, mastek, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: hypromelosa 6cP, oxid titaničitý (E171), makrogol 6000.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

PVC/PVDC/Al blistr: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

PE lahvička: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 200 tablet (5, 10 a 20 mg).

PE lahvička:

5 mg/10 mg

100 a 200 tablet.

20 mg

100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjordur

Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Itakem 5 mg: 30/064/10-C

Itakem 10 mg: 30/065/10-C

Itakem 20 mg: 30/067/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 1. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 3. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 7. 2023