

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esoprex 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg escitalopramu (ve formě escitalopram-oxalátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé až téměř bílé, oválné, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních epizod.
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 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 na maximálně 20 mg denně.

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

Panická porucha s nebo bez agorafobie

Doporučená úvodní dávka je 5 mg denně během prvního týdne a poté se zvyšuje na 10 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg denně. Nejvyššího účinku je dosaženo přibližně po 3 měsících léčby. Léčba trvá několik měsíců.

Sociální úzkostná porucha

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

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem. Doporučená délka léčby k upevnění terapeutické odpovědi je 12 týdnů. Dlouhodobá léčba pacientů, kteří reagují na léčbu, se v 6 měsících trvající studii 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 farmakoterapie v porovnání s kognitivně-behaviorální terapií nebyl hodnocen. Farmakoterapie je však součástí celkového léčebného přístupu k pacientovi.

Generalizovaná úzkostná porucha

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

Dlouhodobá léčba respondérů užívajících 20 mg denně byla hodnocena po dobu nejméně 6 měsíců.

Přínos léčby a dávka mají 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 na maximálně 20 mg denně.

OCD patří mezi chronická onemocnění. Pacienti by měli být léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby došlo k plnému uzdravení.

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

Starší pacienti (nad 65 let)

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

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

Pediatrická populace

Přípravek Esoprex nemá být užíván k léčbě dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin

Dávkování není třeba upravovat u nemocných s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

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 až 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 zváženo návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by ale mělo probíhat mnohem pozvolněji.

Způsob podání

Přípravek Esoprex se užívá v jedné denní dávce a může být užíván společně s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na escitalopram nebo na kteroukoliv 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

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

Použití u dětí a dospívajících do 18 let

Přípravek Esoprex 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. Pokud je přesto na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, pak by měl být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů.

Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u 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

Pokud se u pacienta poprvé objeví záchvat křečí, nebo se zvýší frekvence záchvatů (u pacientů s diagnostikovanou epilepsií), léčba escitalopramem by měla být přerušena. 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 a/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 escitalopram předepisován, mohou být spojeny se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Proto by měla při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami platit stejná bezpečnostní opatření, jako při léčbě depresivní poruchy.

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 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) 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. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatremie

Hyponatremie, patrně v důsledku nepřiměřeného uvolňování antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), byla vzácně pozorována při léčbě SSRI. Hyponatremie se obvykle upraví po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem hyponatremie je zapotřebí opatrnosti (starší pacienti, nemocní s cirhózou nebo při současně léčbě přípravky, které mohou způsobovat hyponatremii).

Krvácivost

Při léčbě SSRI bylo zaznamenáno několik hlášení o výskytu podkožního krvácení; ekchymóz a purpur. 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, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin, dipyridamol) a v případě sklonu ke krvácivým stavům.

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Serotoninový syndrom

Při současně léčbě escitalopramem s přípravky, které mají serotonergní účinky, jako jsou triptany (včetně sumatriptanu), opioidy (včetně buprenorfinu a tramadolu) a tryptofan, je zapotřebí zvýšené pozornosti.

Ve vzácných případech byl pozorován vznik serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, při současném užívání SSRI a serotonergně působících léčivých přípravků. Na rozvoj tohoto stavu může ukazovat kombinace symptomů, jako jsou změny duševního stavu, autonomní nestabilita, agitovanost, neuromuskulární abnormality (např.: tremor, myoklonus), gastrointestinální symptomy a hypertermie. Pokud je souběžná léčba klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Třezalka tečkovaná

Současné užívání antidepresiv typu SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může zvýšit riziko výskytu nežádoucích reakcí (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

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

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech: délka léčby, dávka užitá během léčby a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií 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 střední, ale u některých pacientů může být jejich intenzita závažná.

Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale byly též velmi vzácně hlášeny u pacientů, kteří opomněli užít předepsanou dávku.

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

Sexuální dysfunkce

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

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 a 4.9 a 5.1).

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

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalémie a hypomagnezémie zvyšují riziko maligních arytmií a mají být upraveny před zahájením léčby escitalopramem.

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

Pokud se v průběhu léčby escitalopramem objeví známky srdeční arytmie, léčba má být přerušena a mělo by být provedeno EKG vyšetření.

Glaukom s uzavřeným komorovým úhlem

SSRI včetně escitalopramu mohou ovlivnit velikost zornice s následnou mydriázou. Tento efekt mydriázy má, zejména u predisponovaných pacientů, potenciál k zúžení očního komorového úhlu s následkem zvýšeného nitroočního tlaku a vzniku glaukomu s uzavřeným komorovým úhlem. Escitalopram má být proto užíván s opatrností u pacientů s glaukodem s uzavřeným komorovým úhlem nebo s glaukodem v anamnéze.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 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 monoaminooxidázy (IMAO), a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminooxidázy 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 14 dní po ukončení léčby ireverzibilním 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 zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

Reverzibilní neselektivní inhibitory MAO (linezolid)

Antibakteriální léčivo linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a neměl by být podáván 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, pimoqid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, hydroxyzin, mizolastin) kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Serotonergně působící léčiva

Escitalopram by měl být užíván se zvýšenou opatrností, jestliže jsou souběžně podávány serotonergně působící léčiva, např. opioidy (včetně buprenorfinu a tramadolu), a triptany (včetně sumatriptanu). Tato kombinace 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 užití přípravků, které též mohou snížit práh pro vznik záchvatů (např. antidepresiva (tricyklická či SSRI); neuroleptika (fenothiaziny, thioxantény a butyrofenony); meflochin, bupropion a tramadol), je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Lithium, tryptofan

Jsou známy případy zvýšení účinku antidepresiv typu SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současná léčba takových přípravků 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).

Krvácivost

Escitalopram může při současném užití ovlivnit účinek perorálních antikoagulancií. Pacienti užívající perorální antikoagulancia by měli být při zahájení a ukončení léčby escitalopramem pečlivě sledováni z hlediska srážlivosti krve (viz bod 4.4). Současné užívání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAIDs) může zvýšit sklon 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 indukující hypokalémii/hypomagnesémii

Při současném podávání s léčivými přípravky indukujícími hypokalémii a hypomagnesémii se doporučuje opatrnost, neboť za těchto podmínek může dojít ke zvýšení rizika maligní arytmie (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován především systémem CYP2C19, menší měrou se mohou též podílet systémy CYP3A4 a CYP2D6. Biotransformace hlavního metabolitu *S*-demethylcitalopramu (*S*-DCT) je pravděpodobně částečně katalyzována systémem CYP2D6. Při současném užití escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg denně (inhibitor systému CYP2C19) došlo k mírnému zvýšení (přibližně 50%) plazmatických koncentrací escitalopramu. Současné podávání escitalopramu s cimetidinem v dávce 400 mg dvakrát denně (středně silný enzymatický inhibitor) došlo 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 během konkomitantní léčby může být nezbytné snížení dávky escitalopramu (viz bod 4.4).

Ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků escitalopramem

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se určitá opatrnost při současném užití escitalopramu a léčiv s úzkým terapeutickým indexem, která jsou metabolizována tímto enzymovým systémem (např. flekainid, propafenon, metoprolol – pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých psychofarmak metabolizovaných převážně systémem CYP2D6 (antidepresiva: desipramin, klomipramin a nortriptylin; antipsychotika: risperidon, thioridazin a haloperidol). Někdy je 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).

Během těhotenství se nemá přípravek Esoprex užívat, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a možného rizika.

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

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stádií těhotenství, se kromě výše zmíněných 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. Tyto komplikace se většinou projeví okamžitě nebo velmi 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 mateřským mlékem. Během léčby se proto kojení 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 lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli nebyl prokázán vliv escitalopramu na intelektové funkce a psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že každé psychofarmakum může ovlivnit schopnost úsudku a obvyklých dovedností. Pacienti mají být upozorněni na možné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky typické pro skupinu SSRI a hlášené také po užití escitalopramu v klinických placebem kontrolovaných studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže a jsou tříděny dle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu.

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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce

Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH, hyperprolaktinémie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížení nebo zvýšení chuti k jídlu, váhový přírůstek
	Méně časté	Váhový úbytek
	Není známo	Hyponatremie, anorexie ¹
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida u žen a mužů, anorgasmie u žen
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stav zmatenosti
	Vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, sebevražedné představy a chování ²
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Nespavost, somnolence, závratě, parestzie, tremor
	Méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, psychomotorický neklid/akatie 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, 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	Nevolnost
	Časté	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Krvácení z trávicího traktu (včetně krvácení z rektu)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Zvýšené pocení
	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 priapismus u mužů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, horečka
	Méně časté	Edém

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

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

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

Prodloužení QT intervalu

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

Skupinové účinky

Epidemiologické studie provedené především u pacientů ve věku 50 let a výše ukázaly zvýšené riziko zlomenin kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Ukončení léčby SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) často vede k objevení příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, diarea, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji. 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 zahrnovalo současné předávkování jinými přípravky. Ve většině případů byly zaznamenány mírné nebo žádné příznaky. Případy fatálního zakončení se při požití samotného escitalopramu vyskytly pouze vzácně. Ve většině případů se jednalo o předávkování souběžně užívanými léčivými přípravky. Dávky v rozmezí 400 až 800 mg samotného escitalopramu byly požitý bez závažných projevů.

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 (nevolnost/zvracení), kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a porušení rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalémie, hyponatrémie).

Léčba předávkování

Specifické antidotum escitalopramu není k dispozici. Je nutno zajistit a udržet průchodné dýchací cesty, zajistit dostatečné okysličení a dýchání; může být zvaženo vyplach žaludku a použití aktivního uhlí. Vyplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištění perorálního předávkování. Je

doporučeno průběžně sledovat činnost srdce a ostatních životně důležitých orgánů společně s prováděním symptomatických podpůrných opatření.

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodlužují QT interval, nebo u pacientů s narušeným metabolismem, např. s poruchou funkce jater, se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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, afinita je 1 000x nižší.

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

Inhibice zpětného vychytávání 5-HT je jediným pravděpodobným 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

Depresivní epizody

Účinnost escitalopramu v léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8týdenních) 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 náhodně rozděleni do dvou skupin. V jedné léčba pokračovala escitalopramem ve stejné dávce, ve druhé placebem. Druhá fáze studie trvala 36 týdnů. Relaps onemocnění nastal u pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem významně později ve srovnání s pacienty léčenými ve druhé fázi studie placebem.

Sociální úzkostná porucha

Účinnost escitalopramu byla potvrzena u ve třech krátkodobých (12týdenních) 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.

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 - 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 uvažuje podobná hodnota.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ($V_{d\beta}/F$) po perorálním podání je přibližně 12-26 l/kg. Escitalopram a jeho hlavní metabolity se na plazmatické bílkoviny váží z méně než 80 %.

Biotransformace

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované a didemethylované metabolity. Oba jsou farmakologicky účinné. Alternativně probíhá oxidace dusíku na N-oxid. Vlastní účinná látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakované dávce dosahují koncentrace demethylovaného metabolitu obvykle 28-31 % a didemethylovaného až 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit je zprostředkována systémem CYP2C19. Do určité míry se též může podílet systém CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

Eliminační poločas po opakované dávce ($t_{1/2\beta}$) dosahuje hodnoty zhruba 30 hodin, perorální plazmatická clearance (Cl_{oral}) hodnoty zhruba 0,6 l/min. Hlavní metabolity mají výrazně delší poločas vylučování. Escitalopram a hlavní metabolity se eliminují játry (metabolicky) a ledvinami, přičemž větší část požitá dávka se vyloučí močí ve formě metabolitů.

Linearita

Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatické hladiny je dosaženo během 1 týdne. Při podávání denní dávky 10 mg dosahuje plazmatická hladina průměrné hodnoty 50 nmol/l s rozmezím 20-125 nmol/l.

Starší pacienti (nad 65 let)

Escitalopram se u starších pacientů eliminuje pomaleji ve srovnání s mladšími. Plocha pod křivkou představující systémovou expozici (AUC) je u starších pacientů asi o 50 % vyšší než u mladých 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 escitalopramu a citalopramu u laboratorních potkanů prokázaly podobný profil obou zkoumaných látek, nebyla prováděna úplná obvyklá série studií. Údaje o citalopramu mohou být též použity pro escitalopram.

Ve srovnávacích několikátýdenních toxikologických studiích s laboratorními potkany vykazaly 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 při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento jev je vratný po ukončení podávání. Fosfolipidóza (hromadění fosfolipidů) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčiv typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento jev významný pro člověka.

V toxikologické studii zaměřené na sledování vlivu na vývoj plodu u 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 dosahováno při expozici u lidí. Pro escitalopram nejsou k dispozici žádná data ze studií na zvířatech týkající se této problematiky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza (E460),
sodná sůl kroskarmelosy (E468),
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva:

hypromelosa (E464),
makrogol 400,
oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistr

30, 60 tablet (10 tablet v blistru)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Esoprex 10 mg: 30/520/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 7. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 5. 2024