

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Escitalopram Medreg 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, oválné, přibližně 7,8 x 5,3 – 8,2 x 5,7 mm, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „C4“ na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně tablety.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba epizod depresivní poruchy.

Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní.

Léčba sociální úzkostné poruchy (sociální fobie).

Léčba generalizované úzkostné poruchy.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Bezpečnost dávek vyšších než 20 mg denně nebyla prokázána.

Epizody depresivní poruchy

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

K nástupu antidepresivního účinku obvykle dochází za 2–4 týdny. Pro upevnění terapeutické odpovědi je po ústupu příznaků zapotřebí pokračovat v léčbě po dobu alespoň 6 měsíců.

Panická úzkostná porucha s agorafobií nebo bez ní

Doporučuje se léčbu zahájit úvodní dávkou 5 mg denně během prvního týdne a poté dávku zvýšit na 10 mg denně. Dávka může být dále zvýšena, a to až na 20 mg denně, v závislosti na individuální odpovědi pacienta.

Maximálního účinku je dosaženo za přibližně 3 měsíce léčby. Léčba trvá několik měsíců.

Sociální úzkostná porucha

Obvyklá dávka je 10 mg jednou denně. K ústupu příznaků dochází obvykle za 2–4 týdny. Dávka může být následně, 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 a k upevnění terapeutické odpovědi se doporučuje v léčbě pokračovat po dobu 12 týdnů. Dlouhodobá léčba respondérů byla hodnocena po dobu 6 měsíců a může být individuálně zvážena k prevenci relapsu; benefity léčby mají být v pravidelných intervalech přehodnocovány.

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické pojmenování pro konkrétní onemocnění, které nemá být zaměňováno s nadměrnou ostýchavostí. Farmakoterapie je indikována pouze tehdy, pokud onemocnění významně zasahuje do profesních a sociálních aktivit pacienta.

Význam této léčby v porovnání s kognitivně-behaviorální terapií nebyl hodnocen. Farmakoterapie je součástí celkové terapeutické strategie.

Generalizovaná úzkostná porucha

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

Dlouhodobá léčba respondérů byla hodnocena po dobu alespoň 6 měsíců u pacientů užívajících 20 mg/denně. Benefity léčby a dávkování mají být přehodnocovány v pravidelných intervalech (viz bod 5.1).

Obsedantně-kompulzivní porucha

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

Jelikož obsedantně-kompulzivní porucha je chronické onemocnění, mají být pacienti léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby se zajistilo, že dojde k vymizení symptomů.

Benefity léčby a dávkování mají 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 lze dávku zvýšit až na 10 mg denně (viz bod 5.2).

Účinnost přípravku Escitalopram Medreg v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů hodnocena.

Pediatrická populace

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí žádná úprava dávky. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} nižší než 30 ml/min) (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se během prvních dvou týdnů léčby doporučuje úvodní dávka 5 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta lze dávku zvýšit až na 10 mg denně. Opatrnost a obzvláště opatrná titrace dávky se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři substrátů CYP2C19

U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory substrátů enzymového systému CYP2C19, se doporučuje úvodní dávka 5 mg denně během prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta lze dávku zvýšit až na 10 mg denně (viz bod 5.2).

Příznaky z vysazení po ukončení léčby

Je třeba vyhnout se náhlému vysazení přípravku. Při ukončování léčby escitalopramem má být dávka postupně snižována po dobu alespoň jednoho nebo 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 objeví netolerovatelné příznaky, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky pomalejším postupným snižováním.

Způsob podání

Escitalopram Medreg se podává v jedné denní dávce a může být užito 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 s agitovaností, tremorem, hypertermií apod. (viz bod 4.5).

Kombinace escitalopramu s reverzibilními inhibitory MAO-A (např. moklobemid) nebo reverzibilním neselektivním inhibitorem MAO linezolidem je kontraindikována 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.

Souběžné užívání escitalopramu a léčivých přípravků, o kterých 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 terapeutickou skupinu SSRI (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Pediatrická populace

Escitalopram Medreg nemá být používán k léčbě pediatrické populace do 18 let. 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 ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo. Pokud se na základě klinické potřeby přesto rozhodne o léčbě, pacient má být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici údaje o dlouhodobé bezpečnosti u pediatrické populace týkající se růstu, dospívání a kognitivního a behaviorálního vývoje.

Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou poruchou se při zahájení léčby antidepresivy mohou příznaky úzkosti zesílit. Tato paradoxní reakce obvykle odezní během dvou týdnů kontinuální léčby. Ke snížení pravděpodobnosti výskytu anxiogenního účinku se doporučuje léčbu zahájit nízkou úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Epileptické záchvaty

Podávání escitalopramu má být přerušeno, pokud se u pacienta objeví epileptické záchvaty poprvé nebo pokud se zvýší četnost epileptických záchvatů (u pacientů s předchozí diagnózou epilepsie).

U pacientů s nestabilní epilepsií je zapotřebí vyhnout se podávání SSRI a pacienti s kontrolovanou epilepsií mají být pečlivě sledováni.

Mánie

SSRIs mají být používány s opatrností u pacientů s mánií/hypománií v anamnéze. SSRI mají být vysazeny, pokud pacient vstoupí do manické fáze.

Diabetes mellitus

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus může léčba SSRI narušit kontrolu glykémie (hypoglykémie nebo hyperglykémie). Může být zapotřebí úprava dávkování insulinu 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). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, 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 Medreg předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní 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 před zahájením léčby příhody souvisejících se sebevraždou nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti a to zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, 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 je pro jakékoli zhoršení klinického 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

Užívání SSRI/SNRI je spojováno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo tísnivým neklidem a potřebou pohybu, často spojenou s neschopností sedět nebo stát klidně. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních týdnů léčby. U pacientů, u kterých se tyto příznaky vyvinou, může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatremie

Hyponatremie, pravděpodobně způsobená syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH, *Syndrome of Inappropriate secretion of ADH*), byla při léčbě SSRI hlášena vzácně a obvykle sama odezní po ukončení léčby. Opatrnost je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem, jako jsou např. starší pacienti, pacienti s cirhózou, nebo při souběžném použití s léčivými přípravky, které mohou způsobit hyponatremii.

Krvácení

Při léčbě SSRI byly hlášeny případy kožního krvácení, např. ekchymóza a purpura. SSRI/SNRI mohou zvyšovat riziko poporodního krvácení (viz body 4.6, 4.8). Opatrnost je zapotřebí u pacientů užívajících SSRI, obzvláště při souběžném užívání perorálních antikoagulancií, léčivých 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 známým sklonem ke krvácení.

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Klinické zkušenosti se souběžným použitím SSRI a ECT jsou omezené, doporučuje se proto zvýšená opatrnost.

Serotoninový syndrom

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je escitalopram užíván souběžně s léčivými přípravky se serotonergními účinky, jako jsou např. triptany (včetně sumatriptanu), opioidy (včetně tramadolu, buprenorfinu) a tryptofan.

Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI souběžně se serotonergními léčivými přípravky hlášen serotoninový syndrom. Kombinace symptomů jako jsou např. agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie může indikovat rozvoj tohoto stavu. V tomto případě má být léčba SSRI a serotonergními léčivými přípravky okamžitě ukončena a má být započata symptomatická léčba.

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

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

Symptomy z vysazení po ukončení léčby

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

Riziko symptomů z vysazení může být závislé na několika faktorech, včetně délky léčby, užívané léčebné dávky a rychlosti snižování dávky. Nejčastěji hlášenými symptomy byly závratě, 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 nestabilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obecně mírné až středně závažné, u některých pacientů může však být jejich intenzita závažná.

Symptomy se obvykle objevují během prvních dní po ukončení léčby, ale byly též hlášeny velmi vzácné případy výskytu těchto symptomů u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku přípravku. Tyto příznaky obecně odezní samy a vymizí během 2 týdnů, přestože u některých jedinců tato doba může být prodloužena (2–3 měsíce a déle). Při ukončování léčby se proto doporučuje vysazovat escitalopram postupně během několika týdnů nebo měsíců podle individuální potřeby pacienta (viz Symptomy z vysazení po 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 navzdory přerušování léčby SSRI/SNRI.

Ischemická choroba srdeční

Vzhledem k omezené klinické zkušenosti 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 ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, a to převážně u žen s hypokaliemií 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 s významnou bradykardií; nebo u pacientů s nedávno prodělaným akutním infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

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

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

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

Glaukom uzavřeného úhlu

SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost pupily, což může vést k mydriáze. Tento mydriatický účinek může potenciálně zúžit oční komorový úhel, což může vyvolat zvýšený nitrooční tlak a glaukom uzavřeného úhlu, především u pacientů s dispozicí. Escitalopram má být proto užíván s opatrností u pacientů s glaukodem uzavřeného úhlu nebo glaukodem v anamnéze.

Pomocné látky

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

U pacientů léčených SSRI souběžně s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, a to i v případě následné léčby MAO po předchozí nedávno ukončené léčbě SSRI (viz bod 4.3). V některých případech došlo u pacienta k rozvoji serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je kotraindikovaný v kombinaci s neselektivními ireverzibilními MAO. Léčba escitalopramem může být zahájena 14 dní po přerušení léčby ireverzibilními MAO. Mezi přerušením léčby escitalopramem a začátkem léčby neselektivním ireverzibilním MAO má být doba alespoň 7 dní.

Reverzibilní selektivní inhibitor MAO-A (moklobemid)

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu je souběžné užívání escitalopramu a inhibitoru MAO-A, jako je moklobemid, kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud je však tato kombinace nutná, má být léčba zahájena nejnižší doporučenou dávkou a pacient má být dostatečně klinicky sledován.

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, má být podána nejnižší dávka za současného pečlivého klinického sledování (viz bod 4.3).

Ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B (selegilin)

Při souběžné léčbě selegilinem (ireverzibilním inhibitorem MAO-B) je zapotřebí zvýšené opatrnosti vzhledem k riziku rozvoje serotoninového syndromu. Dávky selegilinu nepřesahující 10 mg denně byly bezpečně užívány souběžně s racemickým citalopramem.

Prodloužení QT intervalu

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

Kombinace vyžadující opatření pro použití:

Serotonergní léčivé přípravky

Souběžné podání se serotonergními léčivými přípravky, např. opioidy (včetně tramadolu, buprenorfinu) a triptany (včetně sumatriptanu) může vést k rozvoji serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik epileptických záchvatů

SSRI mohou snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů. Opatrnosti je zapotřebí při souběžném užívání s dalšími léčivými přípravky, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (např. antidepressiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol).

Lithium, tryptofan

Při souběžném užívání s lithiem nebo tryptofanem byly hlášeny případy zvýšení účinku SSRI, proto musí souběžné podávání SSRI s těmito léčivými přípravky probíhat s opatrností.

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Krvácení

Při souběžném užívání escitalopramu a perorálních antikoagulancií může dojít ke změně antikoagulačního účinku. Pacienti, kteří užívají perorální antikoagulancia, mají být při zahajování nebo ukončování léčby escitalopramem pečlivě sledováni s ohledem na jejich krevní srážlivost (viz bod 4.4). Souběžné užívání nesteroidních antiflogistik (NSAID) může zvyšovat sklon ke krvácení (viz bod 4.4).

Alkohol

Mezi escitalopramem a alkoholem se neočekávají žádné farmakodynamické nebo farmakokinetické interakce. Podobně jako u jiných psychotropních léčivých přípravků se však kombinace s alkoholem nedoporučuje.

Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnezémii

Opatrnosti je zapotřebí při souběžném užívání léčivých přípravků, které mohou vyvolat hypokalemii/hypomagnezémii, jelikož tyto stavy zvyšují riziko maligní arytmie (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován zejména prostřednictvím CYP2C19. Do menší míry mohou k metabolismu přispívat také CYP3A4 a CYP2D6. Metabolismus hlavního metabolitu S-DCT (demetylovaný escitalopram) je pravděpodobně částečně katalyzován prostřednictvím CYP2D6.

Souběžné podávání escitalopramu s omeprazolem (inhibitor CYP2C19) v dávce 30 mg denně vedlo k mírnému (přibližně 50%) zvýšení plasmatických koncentrací escitalopramu.

Souběžné podávání escitalopramu s cimetidinem (středně silný enzymatický inhibitor) v dávce 400 mg dvakrát denně vedlo k mírnému (přibližně 70%) zvýšení plasmatických koncentrací escitalopramu. Při podávání escitalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Může být nutná úprava dávky.

Při souběžném podávání s inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol a tiklopidin) nebo s cimetidinem je proto zapotřebí 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 enzymu CYP2D6. Opatrnost se doporučuje při souběžném podání s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány zejména tímto enzymem, a které mají úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon, metoprolol (pokud se užívá při srdečním selhání) nebo s některými přípravky působícími na CNS, které se metabolizují převážně prostřednictvím CYP2D6, např. antidepresiva jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako je risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být nutná úprava dávky.

Souběžné podávání s desipraminem nebo metoprololem vedlo v obou případech k dvojnásobnému zvýšení plasmatických hladin obou těchto dvou substrátů CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že escitalopram může také způsobovat slabou inhibici CYP2C19. Při souběžném užívání léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C19, se doporučuje opatrnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje týkající se expozice escitalopramu v těhotenství jsou pouze omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Escitalopram Medreg nemá být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné a má být užíván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a možného rizika.

Novorozenci mají být sledováni, pokud matka užívala Escitalopram Medreg až do pozdních stadií těhotenství, a to obzvláště ve třetím trimestru. Během těhotenství je třeba vyhnout se náhlému vysazení.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI až do pozdních stadií těhotenství, se mohou vyskytnout následující symptomy: 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 symptomy z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytnou okamžitě nebo brzy (<24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, obzvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN, *persistent pulmonary hypertension in the newborn*). 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, 4.8).

Kojení

Očekává se, že escitalopram se vylučuje do mateřského mléka.

Z toho důvodu se během léčby escitalopramem kojení nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram může ovlivňovat 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

Přestože bylo prokázáno, že escitalopram neovlivňuje intelektuální funkce nebo psychomotorickou výkonnost, jakýkoli psychoaktivní léčivý přípravek může zhoršit úsudek nebo dovednosti. Pacienti mají být upozorněni na možné riziko ovlivnění jejich schopnosti řídit automobil a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou nejčastější během prvního nebo druhého týdne léčby a obvykle se jejich intenzita a frekvence s pokračující léčbou snižují.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky známé u SSRI a hlášené také u escitalopramu buď v placebem kontrolovaných klinických studiích nebo jako spontánní hlášení pouvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a četnosti.

Kategorie četnosti jsou převzaty z klinických studií; nejsou korigovány placebem. Frekvence 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 ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Četnost	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	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, závratě, 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 testů jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Zvýšené pocení
	Méně časté	Kopřivka, alopecie, exantém, pruritus
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvín 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

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

²Během léčby escitalopramem 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 hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Účinky terapeutické skupiny

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

Symptomy z vysazení doprovázející ukončení léčby

Přerušení léčby SSRI/SNRI (zejména náhlé) vede obvykle ke vzniku symptomů z vysazení. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou závratě, 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 nestabilita, 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. Proto není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se její ukončování postupným snižováním dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Toxicita

Klinické údaje o předávkování escitalopramem jsou omezené a mnoho případů zahrnuje souběžné předávkování jinými léčivými. Ve většině případů byly hlášeny mírné nebo žádné symptomy. Fatální případy předávkování escitalopramem byly hlášeny zřídka v případě samotného escitalopramu; většina případů zahrnovala předávkování souběžně podávanou medikací. Dávky v rozmezí 400 až 800 mg samotného escitalopramu byly užity bez závažných symptomů.

Symptomy

Symptomy pozorované při předávkování escitalopramem zahrnují symptomy především související s centrálním nervovým systémem (od závratí, tremoru, agitovanosti až ke vzácným případům serotoninového syndromu, konvulzím a kómatu), s gastrointestinálním systémem (nauzea/zvracení) a s kardiovaskulárním systémem (hypotenze, tachykardie, prodloužení QT intervalu a arytmie) a k poruchám rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum. Je nutno zajistit a udržet volné dýchací cesty, zajistit odpovídající oxygenaci a respirační funkce. Má být zvažena gastrická laváž a užití aktivního uhlí. Gastrická laváž má být provedena co nejdříve po zjištění perorálního požití. Doporučuje se sledovat srdeční a životní funkce a zavést obecná symptomatická podpůrná opatření.

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodloužují 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. Váže se také na alosterické místo serotoninového transportéru, a to s 1 000krát nižší afinitou.

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

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

Farmakodynamické účinky

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna proti počáteční hodnotě QTc (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 a bezpečnost

Epizody depresivní poruchy

Účinnost escitalopramu v akutní léčbě epizod depresivní poruchy byla prokázána ve třech ze čtyřech dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8týdenních) studií. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů, kteří reagovali na léčbu v úvodní 8týdenní otevřené fázi studie s escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně, randomizováno do dvou skupin, kde jedna

skupina pokračovala escitalopramem ve stejné dávce, druhá placebem, a to po dobu 36 týdnů. Relaps onemocnění nastal u pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem významně později ve srovnání s pacienty, kteří dostávali ve druhé fázi studie placebo.

Sociální úzkostná porucha

Účinnost escitalopramu byla potvrzena ve třech krátkodobých (12týdenních) studiích i v 6měsíční studii prevence relapsu u sociální úzkostné poruchy. Účinnost byla též prokázána ve 24týdenní studii prováděné za účelem stanovení 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.

V souhrnných údajích ze tří studií s podobným uspořádáním zahrnujících 421 pacientů léčených escitalopramem a 419 pacientů léčených placebem bylo 47,5 %, resp. 28,9 % respondérů a 37,1 % a 20,8 % remitérů. Trvalý účinek byl pozorován od 1. týdne.

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

Obsedantně-kompulzivní porucha

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii se escitalopram v dávce 20 mg/den oddělil od placeba v celkovém skóre Y-BOCS po 12 týdnech. Po 24 týdnech byl escitalopram v dávce 10 a 20 mg/den superiorní ve srovnání s placebem.

Prevence relapsu byla prokázána v randomizované dvojitě 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 (průměrná T_{max}) je 4 hodiny po opakovaném podání). 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 tyto metabolity jsou farmakologicky aktivní. Alternativně může být dusík oxidován na metabolit *N*-oxid. Vlastní léčivá látka i její metabolity jsou částečně vylučovány ve formě glukuronidů. Po opakovaném podávání jsou průměrné 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 po opakovaném podávání ($t_{1/2\beta}$) je přibližně 30 hodin a perorální plazmatická clearance (Cl_{ora}) je přibližně 0,6 l/min. Hlavní metabolity mají výrazně delší poločas vylučování. Escitalopram a hlavní metabolity se eliminují játry (metabolicky) a ledvinami, přičemž větší část užití dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů.

Linearita/nelinearita

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 až 125 nmol/l).

Starší pacienti (>65 let)

Zdá se, že escitalopram je u starších pacientů eliminován pomaleji než u mladších pacientů. Systémová expozice (AUC) je asi o 50 % vyšší u starších osob ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň A a B dle Childa a Pugh) byl eliminační poločas přibližně dvakrát delší 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 (Cl_{cr} 10–53 ml/min) zjištěn delší biologický poločas a mírné prodloužení expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly studovány, ale mohou být zvýšené (viz bod 4.2).

Polymorfismus

Bylo pozorováno, že u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2C19 dosahuje plazmatická koncentrace escitalopramu dvojnásobné hodnoty v porovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 nebyla pozorována žádná 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 na potkanech prokázaly podobný profil, nebyla prováděna úplná obvyklá série neklinických studií. Proto mohou být všechny údaje týkající se citalopramu extrapolovány i pro escitalopram.

Ve srovnávacích toxikologických studiích na potkanech vykázaly escitalopram a citalopram kardiotoxicitu včetně městnavého srdečního selhání, a to po léčbě trvající několik týdnů za použití obecně toxických dávek. Kardiotoxicita souvisí spíše s maximálními plazmatickými koncentracemi než se systémovými expozicemi (AUC). Maximální plazmatické koncentrace při hladinách nezpůsobujících žádný účinek převyšovaly hodnoty dosahované při klinickém použití (8krát), zatímco AUC pro escitalopram byla pouze 3–4krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6–7krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Toto zjištění pravděpodobně souvisí se zvýšeným vlivem na biogenní aminy, tj. sekundárně k primárním farmakologickým účinkům způsobujícím hemodynamické účinky (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 použití.

Po dlouhodobém podávání escitalopramu a citalopramu potkanům byl v některých tkáních např. plíce, nadvarlata a játra, pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatach a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento účinek je reverzibilní po ukončení podávání. Akumulace fosfolipidů (fosfolipidóza) byla u zvířat pozorována ve spojitosti s mnoha léčivy typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento jev významný pro člověka.

V toxikologické studii zaměřené na sledování vlivu na vývoj plodu u potkanů byly pozorovány embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace kostí) při hodnotách AUC přesahujících hodnoty dosahované při klinickém použití. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací. Pre- a postnatální studie prokázaly snížené přežívání v období laktace při hodnotách AUC přesahujících hodnoty při klinickém použití.

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při vyšších hladinách, než je při expozici u člověka. Pro escitalopram nejsou k dispozici žádné údaje ze studií na zvířatech týkající se této problematiky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Makrogol 400

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

Průhledný PVDC/PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/252/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 9. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2026