

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CIPRALEX 10 mg  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje escitalopramum 10 mg (ve formě escitaloprami oxalas)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Oválné, bílé, potahované tablety s půlicí rýhou, na jedné straně označené písmeny „E“ a „L“ po obou stranách rýhy.

Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

### 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

Bezpečnost dávky vyšší než 20 mg denně nebyla prokázána.

Cipralex se užívá v jedné denní dávce společně s jídlem nebo nalačno.

##### Depresivní epizody

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

Antidepressivní 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 úzkostná 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 respondérů trvající 6 měsíců se ukázala jako účinná z hlediska prevence relapsu onemocnění a může být individuálně zvážena. Přínos léčby by měl být přehodnocován v pravidelných intervalech.

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické označení pro specifické onemocnění, které by nemělo být zaměňováno 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 by měly 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 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 jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na 10 mg denně (viz bod 5.2).

Účinnost přípravku Cipralel v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů zkoumána.

#### Děti a dospívající (do 18 let)

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

#### Snížená funkce ledvin

Dávkování u pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $CL_{CR}$  do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

#### Snížená funkce jater

Pacienti s mírně až středně těžkou poruchou funkce jater by měli užívat úvodní dávku 5 mg denně po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na 10 mg denně. Opatrnost a pečlivá titrace dávky jsou nezbytné u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

#### Pomalí metabolizátoři cytochromu 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 léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na 10 mg denně (viz bod 5.2).

#### Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby escitalopramem 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 snižování dávky nebo po ukončení léčby vyskytnou obtížně snesitelné příznaky, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na escitalopram nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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

Kombinace escitalopramu a reverzibilních MAO-A inhibitorů (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního MAO inhibitoru linezolidu 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.

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

Cipralel by neměl být používán 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 dostávali placebo. Nicméně, jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pacient by měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

#### Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou úzkostnou 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

Podávání escitalopramu by mělo být ukončeno, pokud se u pacienta objeví záchvaty poprvé nebo se zvýší četnost záchvatů (u pacientů s předchozí diagnózou epilepsie). U pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se vyhnout podávání přípravků SSRI a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

#### Mánie

Přípravky SSRI by měly být používány s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno přípravky SSRI vysadit.

#### Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI narušit kontrolu glykemie (ve smyslu hypoglykemie/hyperglykemie) do té míry, že je zapotřebí upravit dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

#### Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

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

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a měli by být během léčby pečlivě sledováni. Meta-analýza 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) 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 SSRI/SNRI může být doprovázena výskytem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou pohybu, často spojenými s neschopností zůstat sedět či stát v klidu. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky nevhodné.

#### Hyponatremie

Hyponatremie, pravděpodobně způsobená nepřiměřeným uvolňováním antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), byla vzácně pozorována při léčbě SSRI a zpravidla se upraví po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem hyponatremie je zapotřebí opatrnosti (starší pacienti nebo pacienti s cirhózou nebo při současné léčbě s přípravky, které mohou způsobit hyponatremii).

#### Krvácení

Při léčbě SSRI byly hlášeny případy podkožního krvácení jako je ekchymóza a purpura. U pacientů užívajících SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při současném užívání perorálních antikoagulancií nebo jiných přípravků ovlivňujících funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin, dipyridamol) a u pacientů se sklony ke krvácení.

#### ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

#### Serotoninový syndrom

Pokud se escitalopram podává současně s léčivými přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol a tryptofan, je zapotřebí opatrnosti.

Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI současně se serotonergně působícími léčivými přípravky hlášen serotoninový syndrom. Kombinace symptomů jako agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie může naznačovat rozvoj serotoninového syndromu. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

#### Třezalka tečkovaná

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

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech, k nimž patří délka léčby, dávka užívaná během léčby a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, diarea, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity, ale u některých pacientů může být jejich intenzita závažná.

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

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

#### Ischemická choroba srdeční

Z důvodu omezených zkušeností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční se doporučuje zvýšená opatrnost (viz bod 5.3).

#### Prodloužení QT intervalu

Bylo zjištěno, že escitalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes a to převážně u žen s hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

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

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalemie nebo hypomagnesemie 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 během léčby escitalopramem objeví známky srdeční arytmie, léčba by měla být přerušena a mělo by být provedeno EKG vyšetření.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **Farmakodynamické interakce**

#### Kontraindikované kombinace:

##### *Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO*

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky u pacientů léčených SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO), 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 neselektivními ireverzibilními IMAO. Léčba escitalopramem může být zahájena 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby neselektivními ireverzibilními IMAO je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

#### *Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)*

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu je kontraindikováno současné užívání MAO-A inhibitoru (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 MAO inhibitor (linezolid)*

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a neměl by být podáván pacientům léčeným escitalopramem. Pokud je však tato kombinace nutná, použije se minimální dávkování současně s pečlivým sledováním pacienta (viz bod 4.3).

#### *Ireverzibilní selektivní MAO-B inhibitor (selegilin)*

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

#### *Prodloužení QT intervalu*

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

#### Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

##### *Serotonergně působící léčivé přípravky*

Současné podávání se serotonergně působícími léčivými přípravky (např. tramadol, sumatriptan a jiné triptany) může vést ke vzniku serotoninového syndromu.

##### *Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů*

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

##### *Lithium, tryptofan*

Byly hlášeny případy zvýšení účinku SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současné podávání SSRI s těmito přípravky probíhat za zvýšené opatrnosti.

##### *Třezalka tečkovaná*

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

##### *Krvácení*

Při kombinaci escitalopramu a perorálních antikoagulancií může dojít k ovlivnění jejich antikoagulačního účinku. Pacienti užívající perorální antikoagulancia by měli být při zahájení a ukončení léčby escitalopramem pečlivě sledováni (viz bod 4.4). Současné podávání s nesteroidními protizánětlivými přípravky (NSAIDs) může vést ke zvýšenému sklonu 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.

### **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-DCT (demetylovaný escitalopram) je pravděpodobně částečně katalyzována systémem CYP2D6.

Při současném podávání escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg denně (inhibitor CYP2C19) došlo k mírnému zvýšení (přibližně 50%) plazmatických koncentrací escitalopramu.

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

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

#### Vliv escitalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při současném podávání escitalopramu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány převážně tímto enzymovým systémem 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 systémem CYP2D6, např. antidepressiva jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako je risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

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

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Klinické údaje s užíváním escitalopramu v těhotenství jsou pouze omezené.

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných s escitalopramem u potkanů byly pozorovány embryo-fetotoxické účinky, avšak nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací (viz bod 5.3). Ciprallex by neměl být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěšnosti.

Novorozenci matek, které užívaly Ciprallex do pozdních stadií těhotenství a obzvláště v posledním trimestru, by měli být pečlivě sledováni. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stadií těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s krmením, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být

způsobeny serotonergními účinky nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytnou okamžitě nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

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

#### Kojení

Předpokládá se, že se escitalopram vylučuje do mateřského mléka.

Proto se kojení během léčby nedoporučuje.

#### Fertilita

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

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

### 4.8 Nežádoucí účinky

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Thrombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Není známo	Hyponatremie, anorexie <sup>2</sup>
Psychiatrické poruchy	Časté	Anxieta, neklid, abnormální sny Ženy a muži: pokles libida Ženy: anorgasmie
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stav zmatenosti

	Vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování <sup>1</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Insomnie, somnolence, závratě, parestezie, tremor
	Méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, psychomotorický neklid/akatizie <sup>2</sup>
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, zrakové poruchy
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
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	Nauzea
	Časté	Diarea, obstipace, zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitis, abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Zvýšené pocení
	Méně časté	Urticaria, alopecie, exantém, pruritus
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Muži: poruchy ejakulace, impotence
	Méně časté	Ženy: metroragie, menoragie
	Není známo	Galaktorea Muži: priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

<sup>1</sup> Během užívání escitalopramu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

<sup>2</sup> Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny pro celou terapeutickou skupinu SSRI.

#### Účinky terapeutické skupiny

Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené 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 doprovázející ukončení léčby

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

#### 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).

### **4.9 Předávkování**

#### Toxicita

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

#### Symptomy

Symptomy pozorované při předávkování escitalopramem zahrnují příznaky, které se vztahují především k centrální nervové soustavě (od závratě, tremoru a agitovanosti až ke vzácným případům serotoninového syndromu, křečím a kómatu), ke gastrointestinálnímu systému (nevolnost/zvracení), ke kardiovaskulárnímu systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a k poruše rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

#### Zvládnutí

Specifické antidotum není k dispozici. Je nutno zajistit a udržet volné dýchací cesty, zajistit odpovídající oxygenaci a respirační funkce. Je třeba zvážit výplach žaludku a podání aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištění perorálního požití. Doporučuje se sledovat srdeční a životně důležité funkce a zavést obecná symptomatická podpůrná opatření. U pacientů s měštnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodloužují QT interval nebo u pacientů s narušeným metabolismem, např. s jaterním poškozením, se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu  
ATC skupina: N 06 AB 10

#### Mechanismus účinku

Escitalopram je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou k primárnímu vazebnému místu. Váže se také na alosterické místo serotoninového transportéru s 1000krát nižší afinitou.

Escitalopram nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k řadě receptorů včetně 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminových D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β-adrenoreceptorů, histaminových H<sub>1</sub>, cholinergních muskarinových, benzodiazepinových a opioidních receptorů.

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost

##### *Depresivní epizody*

Účinnost escitalopramu v léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů, kteří reagovali na léčbu v úvodní 8týdenní otevřené fázi studie s escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně, následně náhodně rozděleno do dvou skupin. V jedné skupině 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, kteří dostávali ve druhé fázi studie placebo.

##### *Sociální úzkostná porucha*

Účinnost escitalopramu byla potvrzena 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.

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 dvojité zaslepené studii s 20 mg escitalopramu denně se celkový skóre na škále Y-BOCS po 12 týdnech odlišoval od placeba. Po 24 týdnech byl účinek 10 mg i 20 mg escitalopramu denně významně lepší ve srovnání s placebem.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy. (Střední doba k dosažení maximální koncentrace (T<sub>max</sub>) je 4 hodiny po opakovaném podávání). Absolutní biologickou dostupnost escitalopramu lze očekávat kolem 80 %, podobně jako je tomu pro racemický citalopram.

#### Distribuce

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

#### Biotransformace

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované a didemethylované metabolity. Oba jsou farmakologicky účinné. Alternativně probíhá oxidace dusíku na N-oxid. Vlastní účinná látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakovaném podávání jsou střední 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 zhruba 30 hodin a perorální plazmatická clearance ( $Cl_{\text{ora}}$ ) je 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 užitá dávka se vyloučí močí ve formě metabolitů.

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. Systémová expozice (AUC) je zhruba o 50 % vyšší u starších pacientů ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2).

#### Snížená funkce jater

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

#### Snížená funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů se sníženou funkcí ledvin ( $CL_{\text{CR}}$  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 překlenovací toxikokinetické a toxikologické studie s escitalopramem a citalopramem u potkanů prokázaly podobný profil, nebyla prováděna úplná obvyklá série neklinických studií. Proto mohou být všechny údaje o citalopramu použity pro escitalopram.

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

V toxikologické studii 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 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  
mastek  
sodná sůl kroskarmelosy  
magnesium-stearát

Potah tablety:

hypromelosa  
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**

Blistr: transparentní; PVC/PE/PVdC/Al blistr, baleno v papírové krabici.

Velikost balení: 14, 28, 56, 98 tablet – jednotkové balení; 49x1, 56x1, 98x1, 100x1, 500x1 tableta

Blistr: bílý; PVC/PE/PVdC/Al blistr, baleno v papírové krabici.

Velikost balení: 14, 20, 28, 50, 100, 200 tablet

Polypropylenová lahvička: 100 nebo 200 tablet

HDPE lahvička: 100 nebo 200 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Valby  
Dánsko

Kontakt v ČR: Lundbeck Česká republika s.r.o., Bozděchova 7, 150 00 Praha 5

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

30/276/02-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

6.11.2002/ 5.9.2007

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14.9.2012