

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ESCITALOPRAM ACCORD 5 mg potahované tablety
ESCITALOPRAM ACCORD 10 mg potahované tablety
ESCITALOPRAM ACCORD 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Escitalopram Accord 5 mg: jedna tableta obsahuje 5 mg escitalopramum (ve formě oxalátu).

Escitalopram Accord 10 mg: jedna tableta obsahuje 10 mg escitalopramum (ve formě oxalátu).

Escitalopram Accord 20 mg: Jedna tableta obsahuje 20 mg escitalopramum (ve formě oxalátu).

Úplný seznam pomocných látek viz odstavec 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Escitalopram Accord 5 mg: bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety hladké na obou stranách.

Escitalopram Accord 10 mg: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety na jedné straně s vyražením „1“ a „0“ po obou stranách půlicí rýhy a hladké na druhé straně.

Escitalopram Accord 20 mg: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

Tablety 10 mg a 20 mg lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba velkých depresivních epizod.

Léčba panické poruchy s agorafobií či bez ní.

Léčba sociální úzkostné poruchy (sociální fobie).

Léčba generalizované úzkostné poruchy.

Léčba obsesivně kompulzivní poruchy.

4.2. Dávkování a způsob podání

Bezpečnost dávek vyšších než 20 mg denně nebyla prokázána.

Escitalopram Accord se užívá v jedné denní dávce s jídlem nebo nalačno.

Velké depresivní epizody

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

K nástupu antidepresivního účinku jsou obvykle nutné 2-4 týdny léčby. Po ústupu příznaků je pak pro konsolidaci terapeutické odpovědi třeba pokračovat v léčení po dobu minimálně šesti měsíců.

Panická porucha s agorafobií či bez ní

Pro první týden se doporučuje zahajovací denní dávka 5 mg a poté se dávkování zvyšuje na 10 mg denně. V závislosti na odezvě u jednotlivých pacientů se pak může dávkování dále navyšovat až na maximálních 20 mg denně.

Nejvyšší účinnosti se dosahuje přibližně po třech měsících léčení; léčba pak pokračuje ještě několik dalších měsíců.

Sociální úzkostná porucha

Obvyklé dávkování je 10 mg jednou denně. K potlačení symptomů je obvykle nutná 2-4-týdenní léčba. Podle odezvy u jednotlivých pacientů se pak následně může dávka snižovat na 5 mg nebo zvyšovat na maximálních 20 mg denně.

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem a pro stabilizovanou odezvu se doporučuje 12-týdenní léčba. Dlouhodobé užívání se u respondérů sledovalo po dobu 6 měsíců a vedlo k poznatku, že u jednotlivých pacientů se takovým užíváním může předcházet recidivám; přínosy léčby je však třeba pravidelně vyhodnocovat.

Sociální úzkostná porucha je specifická porucha, která je diagnostickou terminologií dobře popsána a neměla by se zaměňovat s nadměrnou stydlivostí. Farmakologická léčba je indikována pouze v případech, kdy porucha významně narušuje pracovní a společenské aktivity.

Ve srovnání s kognitivně behaviorální terapií se neposuzovalo místo takové léčby. Farmakologická terapie je součástí celkové terapeutické strategie.

Generalizovaná úzkostná porucha

Počáteční dávkování je 10 mg jednou denně. V závislosti na odezvě jednotlivých pacientů se pak dávka může zvyšovat maximálně na 20 mg denně.

U pacientů, kteří odpověděli na léčbu, užívajících 20 mg denně se jejich dlouhodobá léčba sledovala po dobu minimálně 6 měsíců. Přínosy léčby a dávkování je třeba pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

Obsesivně kompulzivní porucha

Zahajovací dávkování je 10 mg jednou denně. V závislosti na odezvě jednotlivých pacientů se pak dávka může zvyšovat na maximálně 20 mg denně.

Vzhledem ke skutečnosti, že je obsesivně kompulzivní porucha (OCD) chronickým onemocněním, měla by léčba pacientů trvat natolik dlouho, aby došlo k ústupu symptomů.

V pravidelných časových intervalech je nutné provádět vyhodnocení přínosů léčby a správnosti dávkování (viz bod 5.1).

Starší pacienti (nad 65 let)

Měla by být zvážena poloviční úvodní dávka a také nižší maximální dávka (viz bod 5.2).

Účinnost escitalopramu se neověřovala u starších pacientů se sociální úzkostnou poruchou.

Děti a mladiství (do 18 let)

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

Snížená funkce ledvin

Dávkování u nemocných s mírně až středně narušenou funkcí ledvin není třeba upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin (CL_{CR} do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

Po dobu prvních dvou týdnů léčby by nemocní s mírně až středně sníženou funkcí jater by měli užívat úvodní dávku 5 mg denně. V závislosti na odpovědi jednotlivých pacientů je možno dávku zvýšit až na maximálně 10 mg denně. Opatrnost a mimořádně pečlivá titrace dávky jsou pak nezbytné u pacientů se závažným poškozením funkce jater (viz bod 5.2).

Pacienti s pomalým metabolismem CYP2C19

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

Příznaky z vysazení vyskytující se při ukončování léčby

Náhlého vysazení přípravku je třeba se vyvarovat. Při ukončování léčby escitalopramem by se měla dávka postupně snižovat v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů. Sníží se tak riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo během ukončování léčby objeví obtížně snesitelné příznaky, může se uvažovat o návratu k předchozí předepsané dávce. Následně pak může lékař ve vysazování znovu pokračovat, vysazování by však mělo probíhat pomaleji.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na escitalopram nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

Souběžná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO-inhibitory) je kontraindikována vzhledem k riziku výskytu serotoninového syndromu s agitovaností, třesem, hypertermií atd. (viz bod 4.5).

Kombinovaná léčba pomocí escitalopramu a reverzibilních MAO-A inhibitorů (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního MAO-inhibitoru linezolidu je kontraindikována vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

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

Použití u dětí a mladistvých do 18 let věku

Escitalopram Accord by se k terapii dětí a mladistvých do 18 let věku používat neměl. Ve srovnání s dětmi, kterým podávali placebo, se totiž sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a nepřátelské chování (převážně agresivita, vzdorovitost a hněv) v klinických studiích u dětí a mladistvých léčených antidepresivou vyskytovaly mnohem častěji. Jestliže však je na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, pak by měl být pacient pečlivě sledován ohledně výskytu sebevražedných symptomů. Kromě toho nejsou k dispozici dostatečné informace o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a mladistvých z hlediska růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou poruchou se při zahájení léčby antidepresivou 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 dojde k záchvatu křečí, léčba přípravkem by měla být přerušena. Antidepresiva typu SSRI by neměli užívat pacienti s nestabilní epilepsií. Pacienti se stabilizovanou epilepsií pak musí být pečlivě sledováni. Léčbu přípravky SSRI je nutno přerušit, pokud dojde ke zvýšení četnosti záchvatů.

Mánie

U pacientů s anamnézou mánie či hypománie se musí přípravky SSRI užívat s opatrností. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, se musí přípravky typu SSRI vysadit.

Diabetes

U pacientů trpících diabetem může léčba antidepresivou typu SSRI narušit kontrolu glykémie (ve smyslu hypoglykémie / hyperglykémie). Může být zapotřebí upravit dávkování insulinu nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda či sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (neboli 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 obecných klinických zkušeností vyplývá, že v časných stádiích zotavování se může riziko sebevraždy zvyšovat.

Ostatní psychické poruchy, u kterých je escitalopram předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedného chování. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s velkou

depresivní poruchou. Proto by při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami měla platit stejná bezpečnostní opatření jako při léčbě velkých depresivních poruch.

Je známo, že pacienti, kteří mají v anamnéze sebevražedné chování nebo sebevražedné myšlenky, a ti, kteří mají před zahájením léčby významnou sebevražednou představivost, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů a měli by být během léčby pečlivě monitorováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných s antidepresivy u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, zvláště pak ti se zvýšeným rizikem, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na jejím začátku a po změně dávkování.

Pacienty (a ty, kteří o ně pečují) je třeba upozornit na nutnost sledování výskytu těchto příhod (tzn. jakéhokoliv zhoršení klinického stavu, sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn v chování), a pokud se tyto příznaky objeví, je nutné vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.

Akathisie / psychomotorický neklid

Léčba přípravky SSRI/SNRI může být někdy doprovázena rozvojem psychomotorického neklidu charakterizovaného subjektivně nepříjemnými nebo problémy způsobujícími pocity spojenými s potřebou pohybu (často s neschopností zůstat v klidu sedět či postát). Pravděpodobnost výskytu takového neklidu je nejvyšší v průběhu několika prvních týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatremie

Při léčbě přípravky SSRI se vzácně vyskytovala hyponatremie (což bylo patrně v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu - syndrom SIADH). Hyponatremie se obvykle upravuje po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hyponatremie je zapotřebí opatrnosti (týká se to starších pacientů, nemocných s cirhózou nebo při současné léčbě přípravky způsobujícími hyponatremii).

Krvácivost

Při léčbě přípravky typu SSRI byl zaznamenán výskyt abnormálního kožního krvácení, jako je ekchymóza a purpura. Proto se u pacientů užívajících SSRI doporučuje pečlivé sledování, obzvláště pokud současně užívají perorální antikoagulantia nebo jiné přípravky ovlivňující funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetyl-salicylová a nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin a dipyridamol). Totéž platí pro pacienty se sklonem ke krvácivým stavům.

ECT (léčba elektrošoky)

Klinické zkušenosti se souběžnou léčbou přípravky typu SSRI a ECT jsou omezené, je tedy zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Serotoninový syndrom

Při souběžné léčbě pomocí escitalopramu a přípravků, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan nebo další triptany, tramadol a tryptofan, je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Ve vzácných případech byl při souběžném užívání SSRI a serotonergně působících léčivých přípravků zjištěn výskyt serotoninového syndromu. Vznik tohoto syndromu může být indikován kombinací příznaků jako agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a je třeba zahájit symptomatickou léčbu.

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání přípravků SSRI s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí (viz odstavec 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby

Příznaky z vysazení se při ukončování léčby vyskytují běžně, a to obzvláště v případě náhlého vysazení (viz odstavec 4.8). V klinických sledováních se nežádoucí účinky vyskytovaly během ukončování léčby přibližně u 25% pacientů léčených escitalopramem a u 15% pacientů užívajících placebo.

Riziko výskytu příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech zahrnujících délku léčby, dávku užitou během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji se vyskytovaly závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií a pocitů elektrického šoku), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně závažné, u některých pacientů však mohou být intenzivnější.

Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale mohou se velmi vzácně vyskytnout i u pacientů, kteří opomněli užít předepsanou dávku. Příznaky obvykle spontánně odeznívají samy, a to do 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, a to dle individuálních potřeb pacienta (viz odstavec 4.2 "Příznaky z vysazení vyskytující se při ukončování léčby").

Onemocnění věnčitých cév srdce

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů trpících onemocněním věnčitých cév se u nich doporučuje zvýšená opatrnost (viz odstavec 5.3).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace léčiv

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAOI

U pacientů léčených přípravky SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) se vyskytovaly závažné reakce, a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminoxidázy poté, kdy byla předchozí léčba pomocí SSRI nedávno ukončena (viz odstavec 4.3). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz odstavec 4.8).

Escitalopram je pro kombinaci s neselektivními MAOI kontraindikován. Mezi zahájením léčby escitalopramem a ukončením léčby ireverzibilními MAOI je nutné dodržet 2-týdenní prodlevu. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby neselektivními MAOI je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)

Vzhledem k nebezpečí vzniku serotoninového syndromu se nedoporučuje kombinace escitalopramu s inhibitorem MAO-A (viz odstavec 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, zahájí se podáváním minimální doporučené dávky a provádí se důsledné klinické sledování.

Reverzibilní neselektivní MAO-inhibitor (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní MAO inhibitor a neměl by být pacientům léčeným pomocí escitalopramu podáván. Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pacienta pečlivě sledovat (viz odstavec 4.3).

Ireverzibilní selektivní MAO-B inhibitor (selegilin)

Při kombinaci se selegilinem (což je ireverzibilní MAO-B inhibitor) je nutná opatrnost, neboť existuje nebezpečí rozvoje serotoninového syndromu. Dávky selegilinu do 10 mg denně byly bezpečně užívány souběžně s racemickým citalopramem.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost:

Léčivé přípravky se serotonergním účinkem

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

Léčivé přípravky snižující práh vzniku záchvatů

Přípravky SSRI mohou snižovat práh vzniku záchvatů. Proto je při jejich souběžném užívání s jinými léčivými přípravky snižujícími tento práh nutná opatrnost (např. tricyklická antidepresiva, SSRI, neuroleptika (fenothiaziny, thioxantény a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol).

Lithium, tryptofan

Jsou známy případy zvýšení účinku při souběžném podávání SSRI s lithiem či tryptofanem. Proto by se k takovému souběžnému podávání mělo přistupovat opatrně.

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání přípravků SSRI s rostlinnými léčivy obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (viz odstavec 4.4).

Krvácivost

V kombinaci s perorálními antikoagulancii může docházet ke změně protisrážlivého účinku. Při zahajování nebo ukončování léčby pomocí escitalopramu je tedy třeba u pacientů léčených perorálními antikoagulancii pečlivě monitorovat srážlivost (viz odstavec 4.4).

Alkohol

Při současném požití alkoholu a escitalopramu se nepředpokládají farmakodynamické ani farmakokinetické interakce, avšak podobně jako při užívání jiných psychofarmak se během léčby nedoporučuje požívat alkohol.

Farmakokinetické interakce

Ovlivnění farmakokinetiky escitalopramu jinými léčivými přípravky

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován především systémem CYP2C19, menší měrou se na něm mohou podílet také systémy CYP3A4 a CYP2D6. Biotransformace hlavního metabolitu S-demethylcitalopramu (S-DCT) je pravděpodobně částečně katalyzována systémem CYP2D6.

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

Při souběžném užití escitalopramu a cimetidinu v dávce 400 mg dvakrát denně (středně silný obecný inhibitor enzymatických systémů) došlo ke středně významnému zvýšení (asi 70%) plazmatických koncentrací escitalopramu.

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

Ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků v důsledku escitalopramu

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při souběžném užití escitalopramu a léčiv s úzkým terapeutickým indexem, která jsou metabolizována tímto enzymovým systémem (např. flekainid, propafenon a metoprolol - pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých psychofarmak metabolizovaných převážně systémem CYP2D6, např. antidepresiva jako desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako risperidon, thioridazin a haloperidol. Někdy bude třeba zajistit úpravu dávkování užívaných přípravků.

Při současném užití s desipraminem nebo metoprololem se v obou případech dvojnásobně zvýší plazmatické hladiny těchto CYP2D6 inhibitorů. 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.

V reprodukčních studiích toxicity escitalopramu u potkanů byly zjištěny embryo-fetotoxické účinky, nebyl však zaznamenán zvýšený výskyt malformací (viz odstavec 5.3). V těhotenství lze Escitalopram Accord užívat jen v případě nezbytnosti a pouze po pečlivém zvážení jeho přínosu a možného rizika.

Novorozence, jejichž matky užívaly Escitalopram Accord do pozdních fází těhotenství - zvláště pak v třetím trimestru těhotenství - je nutné sledovat a je třeba vyvarovat se náhlému vysazení během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stádií těhotenství, byly hlášeny následující symptomy: respirační tíseň, cyanóza, zástava dechu, 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 serotonergním působením nebo příznaky z vysazení. Ve většině případů začínají komplikace okamžitě po porodu nebo brzy (< 24 hodin) po něm.

Výsledky epidemiologických sledování ukazují, že užívání inhibitorů zpětného vychytávání selektivního serotoninu (SSRI) v těhotenství, zvláště pak v jeho pozdních fázích, může zvyšovat riziko

přetrvávající plicní hypertenze u novorozence.

Zaznamenané riziko dosahovalo hodnoty asi pěti případů na 1000 těhotenství, zatímco hodnota u normální populace je jeden až dva případy přetrvávající plicní hypertenze u novorozence na 1000 těhotenství.

Kojení

Předpokládá se, že escitalopram přechází do mateřského mléka. Kojící ženy by tedy neměly escitalopram užívat nebo by neměly během léčby kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Třebaže bylo prokázáno, že escitalopram nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na intelektuální schopnosti nebo psychomotorické funkce, jakákoliv látka působící na psychiku může takové schopnosti a funkce negativně ovlivňovat.

Pacienti by tedy měli být upozorněni na potenciální riziko ovlivnění svých schopností řídit motorová vozidla nebo 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.

Nežádoucí účinky typické pro skupinu SSRI a hlášené také po užití escitalopramu v klinických sledováních kontrolovaných pomocí placebo nebo spontánně po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže a jsou seřazeny dle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu.

Četnosti výskytu jsou převzaty z klinických studií a nejsou korigovány dle placebo. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($> 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Vyšetření		zvýšení těl.hmotnosti	snížení těl.hmotnosti		abnormální hodnoty funkcí jaterních testů
Srdeční poruchy			tachykardie	bradykardie	
Poruchy krve a lymfatického systému					thrombocytopenie
Poruchy nervového systému		nespavost, somnolence, závratě, parestézie, tremor	poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa	Serotoninový syndrom	dyskineze, poruchy hybnosti, křeče
Oční poruchy			mydriáza, poruchy zraku		
Ušní poruchy			tinnitus		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		sinusitis, zívání	epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	nevolnost	průjem, zácpa, zvracení,	krvácení z trávicího traktu (včetně		

		sucho v ústech	krvácení z rekta)		
Poruchy ledvin a močových cest					retence moči
Poruchy kůže a podkoží		zvýšené pocení	kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus		ekchymózy, angioedém
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		arthralgie, myalgie			
Endokrinní poruchy					nesprávná sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy		snížení nebo zvýšení chuti k jídlu			hyponatremie
Cévní poruchy					ortostatická hypotenze
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání		únava, pyrexie	edém		
Poruchy imunitního systému				anafylactická reakce	
Poruchy jater a žlučových cest					hepatitis
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů		poruchy ejakulace a impotence u mužů	metroragie a menoragie u žen		priapismus u mužů, galaktorea
Psychiatrické poruchy		úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida u žen a mužů, anorgasmie u žen	bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stavy zmatenosti	agresivita, depersonalizace, halucinace	mánie, sebevražedné představy a sebevražedné chování ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny při podávání escitalopramu nebo bezprostředně po vysazení léčby pomocí escitalopramu (viz též 4.4).

Pro terapeutickou skupinu SSRI byly hlášeny následující nežádoucí účinky: psychomotorický neklid / akathisie (viz odstavec 4.4) a anorexie.

Případy prodloužení QT intervalu byly po uvedení přípravku na trh hlášeny hlavně u pacientů s již dříve existujícím onemocněním srdce. Příčinná souvislost však zjištěna nebyla.

Epidemiologická sledování provedená hlavně u pacientů ve věku nad 50 let prokazují zvýšené riziko zlomenin, a to u pacientů užívajících inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus účinku, který by byl za takové zvýšené riziko výskytu uvedených nežádoucích reakcí, není znám.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI

Ukončení léčby SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) vede obvykle ke vzniku příznaků z vysazení. Nejčastěji se vyskytovaly závratě, poruchy smyslového vnímání (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, průjmy, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity a spontánně odeznívají. Nicméně u některých pacientů mohou být závažnější nebo mohou trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se ukončit ji postupným snižováním dávky (viz odstavec 4.2 a 4.4).

4.9. Předávkování

Toxicita

Klinické zkušenosti s předávkováním escitalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním i jinými přípravky. Většinou se vyskytovaly mírné nebo vůbec žádné příznaky. Případy končící po požití samotného escitalopramu úmrtím byly zaznamenány pouze zřídka. Ve většině případů se jednalo o současnou medikaci jinými přípravky. Dávky v rozmezí 400 a 800 mg escitalopramu byly požity bez závažných projevů.

Symptomy předávkování

Příznaky předávkování escitalopramem zahrnují ovlivnění funkcí centrálního nervového systému (od závratí, tremoru a agitovanosti až po vzácné případy serotoninového syndromu, křečí a kómatu), žaludečně-střevního traktu (nevolnost/zvracení), kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a porušení rovnováhy elektrolytů / tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

Léčba

Specifické antidotum escitalopramu není k dispozici. Je nutno zajistit a udržet průchodnost dýchacích cest a dosáhnout dostatečného okysličování a dýchání. Může být zvážen výplach žaludku a použití aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištěném perorálním předávkování. Doporučuje se průběžně sledovat činnost srdce a ostatních životně důležitých orgánů, a to společně s prováděním symptomatických podpůrných opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.
ATC skupina: N06AB10.

Mechanismus účinku

Escitalopram je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou k primárnímu vazebnému místu. S 1000x nižší afinitou se escitalopram váže též na alosterické vazebné místo na serotoninovém transportéru.

Escitalopram nemá žádnou nebo jen nízkou afinitu k receptorům serotoninovým 5-HT_{1A}, 5-HT₂,

dopaminovým D₁, D₂, adrenergním alfa₁, alfa₂, beta, histaminovým H₁, cholinergním muskarinovým, benzodiazepinovým a opioidním.

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

Klinická účinnost

Velké depresivní epizody

Účinnost escitalopramu v léčbě velkých depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence nového vzplanutí nemoci bylo 274 pacientů, kteří reagovali během úvodní 8-týdenní otevřené fáze studie na léčbu escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně, náhodně rozděleno do dvou skupin. V jedné léčba pokračovala pomocí escitalopramu ve stejné dávce, ve druhé se podávalo placebo. Druhá fáze studie trvala 36 týdnů. U pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem (36 týdnů) došlo k novému vzplanutí onemocnění mnohem později než u pacientů s placebem ve druhé fázi.

Sociální úzkostná porucha

V případě sociální úzkostné poruchy byl escitalopram účinný jak ve třech krátkodobých sledováních (12-týdenních), tak u respondentů v 6-měsíční studii prevence opětovného vzplanutí onemocnění. 24-týdenní sledování za účelem stanovení dávky prokázalo účinnost dávek 5, 10 a 20 mg escitalopramu.

Generalizovaná úzkostná porucha

Escitalopram v dávkách 10 a 20 mg/den byl účinný ve všech čtyřech placebem kontrolovaných studiích.

Souhrnné výsledky tří studií s podobným designem zahrnujících 421 pacientů léčených pomocí escitalopramu a 419 pacientů léčených placebem vykázaly 47,5% respektive 28,9% osob reagujících na léčbu a 37,1% respektive 20,8% osob, u nichž příznaky vymizely. Prokazatelný účinek byl patrný již od prvního týdne ošetření.

Přetrvávající účinnost escitalopramu v dávce 20 mg/den byla prokázána v 24- až 76-týdenní randomizované studii udržení účinnosti u 373 pacientů, kteří vykazovali odezvu již během úvodní 12-týdenní nezaslepené léčby.

Obsesivně - kompulzivní porucha

V randomizované dvojité zaslepené klinické studii byl patrný rozdíl v celkovém skóre Y-BOCS mezi podáváním escitalopramu v dávce 20 mg/den a placebem po 12 týdnech. Po 24 týdnech bylo jak 10 tak 20 mg/den escitalopramu lepší než placebo.

U pacientů, kteří na escitalopram v dávce 10 a 20 mg/den reagovali v 16-týdenní nezaslepené studii a kteří postoupili do 24-týdenní randomizované dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie, byla prokázána prevence opětovného vzplanutí onemocnění.

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. Stejně tak jako v případě racemického citalopramu se pro escitalopram předpokládá absolutní biologická dostupnost kolem 80%.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ($V_{d,beta}/F$) po perorálním podání je přibližně 12-26 l/kg. Necelých 80% escitalopramu a jeho hlavních metabolitů se váže na plazmatické bílkoviny.

Metabolismus

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované a didemethylované metabolity. Oba typy 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 dosahují koncentrace demethylovaného metabolitu 28-31% a didemethylovaného až 5% koncentrace escitalopramu.

Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit je zprostředkována především systémem CYP2C19. Do určité míry se zde též mohou podílet systémy CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

Eliminační poločas po opakované dávce ($t_{1/2\beta}$) dosahuje hodnoty zhruba 30 hodin, perorální plazmatická clearance (Cl_{oral}) 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 požitá dávka se vyloučí močí ve formě metabolitů.

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

Starší pacienti (nad 65 let)

Escitalopram se u starších pacientů eliminuje pomaleji než u pacientů mladších. Plocha pod křivkou představující systémovou expozici (AUC) je u starších pacientů asi o 50% vyšší než u mladých zdravých dobrovolníků (viz odstavec 4.2).

Snížená funkce jater

U pacientů s mírným nebo středním poškozením jater (stupeň A a B podle klasifikace Child-Pugh) byl eliminační poločas escitalopramu přibližně dvojnásobný a expozice přibližně o 60% vyšší než u jedinců s normální funkcí jater (viz odstavec 4.2).

Snížená funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů se sníženou funkcí ledvin (CLCR 10-53 ml/min) zjištěn delší biologický poločas a mírné prodloužení expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly zjišťovány, ale mohou být zvýšené (viz odstavec 4.2).

Polymorfismus

Bylo zjištěno, že osoby s pomalým metabolismem CYP2C19 vykazují dvakrát vyšší plazmatické koncentrace escitalopramu než ti, jejichž metabolismus je rychlý. U osob metabolizujících CYP2D6 pomalu nebyla zaznamenána žádná významná změna expozice (viz odstavec 4.2).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že toxikologicko-kinetické a toxikologické studie escitalopramu a citalopramu u laboratorních potkanů prokázaly podobný profil obou zkoumaných látek, obvyklá kompletní série předklinických studií se neprováděla. Údaje o citalopramu mohou být tudíž použity i pro escitalopram.

Ve srovnávacích několikátýdenních toxikologických sledováních u laboratorních potkanů vykazaly escitalopram a citalopram v obecně toxických dávkách toxicitu pro srdce, a to včetně městnavého srdečního selhání. Srdeční toxicita souvisela mnohem pravděpodobněji s hodnotou plazmatické koncentrace než se systémovou expozicí (AUC).

Ještě při plazmatické hladině osminásobně vyšší, než jaké je dosahováno v klinické praxi, nedocházelo u pokusných zvířat k toxickým účinkům, přičemž hodnota AUC escitalopramu byla 3-4x vyšší než hodnota dosahovaná v klinické praxi. Hodnoty AUC S-enantiomeru citalopramu byly šesti až sedminásobně vyšší než hodnoty v klinické praxi. Tato zjištění pravděpodobně souvisí se zvýšeným vlivem na biogenní aminy a jsou tedy druhotná k jejich primárním farmakologickým účinkům, což vede ke změně hemodynamiky (ve smyslu snížení průtoku koronárními cévami) a k ischemii. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem (jakož i zjištění klinického sledování escitalopramu) nenaznačují, že by uvedené skutečnosti měly vliv na klinické užití.

Po delším podávání escitalopramu a citalopramu laboratorním potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) zjištěn zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatach a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných dávkování u člověka. Tento účinek je reverzibilní a ustupuje po ukončení podávání. Fosfolipidóza (tzn. hromadění fosfolipidů) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčivých přípravků typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento fenomén nějak 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) při hodnotách AUC přesahujících hodnoty dosahované v klinické praxi. Nebyl zaznamenán zvýšený

výskyt malformací. Prenatální a postnatální studie prokázaly snížené přežívání v období laktace při hodnotách AUC přesahujících hodnoty z klinické praxe.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl kroskarmelózy (E468)

Hypromelóza 2910/5 (E464)

Mastek (E553b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnézium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza 2506/15 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr (skládá se z průhledné PVC/PE/PVDC folie a z hladké hliníkové folie)

Al/Al blistr (skládá se z matné hliníkové folie a za studena tvarované třívrstvé folie)

Neprůhledná HDPE lahvička uzavřená bílým neprůhledným polypropylenovým uzávěrem s dětským bezpečnostním uzávěrem s těsnícím kroužkem.

- Blistry obsahují :
 - 14 potahovaných tablet (1strip po 14 tabletách)
 - 28 potahovaných tablet (2 stripy po 14 tabletách)
 - 56 potahovaných tablet (4 stripy po 14 tabletách)
 - 98 potahovaných tablet (7 stripů po 14 tabletách)
- Lahvička z materiálu HDPE obsahuje:
 - 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Limited, Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Escitalopram Accord 5 mg potahované tablety: 30/485/12-C

Escitalopram Accord 10 mg potahované tablety: 30/486/12-C

Escitalopram Accord 20 mg potahované tablety: 30/487/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8.8.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

8.8.2012