

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LENUXIN 10 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 0,53 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta, na jedné straně půlicí rýha, na druhé straně vyražení „N54“. Průměr: přibližně 7 mm. Tloušťka: 3,1 – 3,6 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba velkých depresivních epizod.

Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez agorafobie.

Léčba sociální úzkostné poruchy (sociální fobie).

Léčba generalizované úzkostné poruchy.

Léčba obsedantně kompulzivní poruchy.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Bezpečnost denní dávky vyšší než 20 mg nebyla prokázána.

#### 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.

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

#### Panická porucha s agorafobií nebo bez 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 a doporučená délka léčby k upevnění terapeutické odpovědi je 12 týdnů. Dlouhodobá léčba respondérů byla sledována po dobu 6 měsíců. Tuto léčbu je možné u jednotlivých pacientů zvážit s cílem zabránit relapsu. Přínos léčby je třeba pravidelně vyhodnocovat.

Sociální úzkostná porucha je dobře definovaný diagnostický termín pro specifické onemocnění, které by nemělo být zaměněno s nadměrnou ostýchavostí. Farmakoterapie se doporučuje pouze tehdy, pokud onemocnění podstatně omezuje pacienta v zaměstnání nebo společenských aktivitách.

Význam farmakoterapie v porovnání s kognitivně-behaviorální terapií nebyl hodnocen. Farmakoterapie je však součástí celkového léčebného přístupu.

### 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 (OCD)

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

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

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

### Starší pacienti (nad 65 let)

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

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

### Pediatrická populace

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 s vážným poškozením ledvin ( $CL_{Cr}$  nižší než 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

### Snížená funkce jater

Nemocní s mírným nebo středním poškozením jaterní funkce by měli užívat úvodní dávku 5 mg denně po dobu 2 týdnů. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit až na 10 mg denně. Opatrnost a pečlivá titrace dávky jsou doporučené u pacientů se závažným poškozením funkce jater (viz bod 5.2).

## Pomalí metabolizátoři CYP2C19

U pacientů, o nichž je známo, že jsou pomalí metabolizátoři, co se týče enzymového systému CYP2C19, se doporučuje úvodní dávka 5 mg denně po dobu prvních dvou týdnů. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit 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 po dobu alespoň 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se tyto obtížně snesitelné příznaky vyskytnou během ukončování léčby, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve vysazování, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

### Způsob podání

Escitalopram se užívá v jedné denní dávce společně s jídlem nebo bez jídla.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) je kontraindikována z důvodů rizika výskytu serotoninového syndromu doprovázeného agitovaností, třesem, hypertermií apod. (viz bod 4.5).

Kombinace escitalopramu a reverzibilních inhibitorů MAO-A (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního inhibitoru MAO 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, Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

### Pediatrická populace

Escitalopram by neměl být používán k terapii dětí a dospívajících (do věku 18 let). Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně pokud je na základě klinické potřeby rozhodnuto o jeho použití k léčbě, pak by měl být pacient pečlivě sledován z hlediska možného výskytu sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících, týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

### Paradoxní úzkost

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

### Záchvaty křečí

Pokud dojde poprvé k rozvoji záchvatu křečí nebo pokud dojde ke zvýšení četnosti výskytu křečí (u pacientů s předchozí diagnózou epilepsie), léčba escitalopramem by měla být přerušena. Antidepressiva typu SSRI by neměla být užívána pacienty s nestabilní epilepsií a pacienti se stabilizovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

### Mánie

Antidepressiva typu SSRI by měla být užívána s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno antidepressiva typu SSRI vysadit.

### Diabetes

U pacientů trpících diabetem může léčba antidepressivy typu SSRI narušit kontrolu glykemie (hypoglykemie/hyperglykemie). Může být u nich nutné upravit dávkování insulínu nebo perorálních antidiabetik.

### Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo signifikantní remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě monitorováni, dokud k takovému zlepšení nedojde. Z obecné klinické zkušenosti vyplývá, že v časných stádiích zotavování se může riziko sebevraždy zvýšit.

Také další psychické poruchy, u nichž je escitalopram předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s velkou depresivní poruchou. Proto by měla při léčbě pacientů s velkými depresivními poruchami platit stejná bezpečnostní opatření jako při léčbě jiných psychiatrických poruch.

Pacienti, kteří mají v anamnéze sebevražedné chování nebo myšlenky, a ti, kteří vykazují významný stupeň suicidálních ideací před začátkem léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů a měli by být během léčby pečlivě monitorováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepressivy. 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 rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkost způsobujícím neklidem a potřebou pohybu, často spojenými s neschopností zůstat sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během několika prvních týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

### Hyponatremie

Hyponatremie, patrně v důsledku nepřiměřeného uvolňování antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), byla vzácně pozorována při léčbě SSRI. Hyponatremie se obvykle upraví po ukončení léčby. Je třeba opatrnosti u pacientů se zvýšeným rizikem hyponatremie, jako jsou starší pacienti nebo pacienti s cirhózou nebo při současné léčbě jinými přípravky, které mohou způsobit hyponatremii.

### Krvácivost

Při léčbě antidepressivy typu SSRI bylo zaznamenáno několik hlášení o výskytu podkožního krvácení; ekchymózy a purpury. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů užívajících SSRI, obzvláště pokud současně užívají perorální antikoagulantia nebo jiné přípravky ovlivňující funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepressiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin, dipyridamol) a v případě zvýšené náchylnosti ke krvácení.

### ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

#### Serotoninový syndrom

Při současném podávání escitalopramu s přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan a další triptany, tramadol a tryptofan, je zapotřebí zvýšené pozornosti. Ve vzácných případech byl pozorován vznik serotoninového syndromu při současném užívání SSRI a serotonergně působících léčivých přípravků. Kombinace příznaků jako agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie mohou naznačovat rozvoj tohoto 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 s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

#### Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

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

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na několika faktorech zahrnujících délku léčby, dávku užitou během léčby a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné nebo středně závažné, ale u některých pacientů mohou probíhat intenzivněji.

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

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

#### Onemocnění věnčitých cév

Z důvodu omezených zkušeností u pacientů s onemocněním věnčitých cév se doporučuje zvýšená opatrnost (viz bod 5.3).

#### Prodloužení QT intervalu

Bylo zjištěno, že escitalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení 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 bod 4.3, 4.5, 4.8 a 4.9 a 5.1).

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

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

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

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

#### Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně escitalopramu mají účinek na velikost zornice, který vede k mydriáze. Tento mydriatický účinek může způsobit zúžení komorového úhlu a to může vést ke zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem, zvláště u predisponovaných pacientů. Je proto třeba používat escitalopram s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem a s glaukomem v anamnéze.

### Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

### **Farmakodynamické interakce**

#### Kontraindikované kombinace

##### *Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO*

Vyskytly se závažné reakce při současné léčbě antidepresivy typu SSRI s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminoxidázy po předchozí nedávno ukončené léčbě SSRI (viz bod 4.3). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je kontraindikován v kombinaci s ireverzibilními neselektivními IMAO. Je zapotřebí dodržet 2týdenní prodlevu mezi ukončením léčby ireverzibilními IMAO a nasazením escitalopramu. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby ireverzibilními neselektivními IMAO je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

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

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu je kontraindikována kombinace inhibitorů MAO-A (moklobemid) a escitalopramu (viz bod 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

##### *Reverzibilní neselektivní inhibitory MAO (linezolid)*

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

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

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

##### *Prodloužení QT intervalu*

Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi escitalopramem a jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, nebyly provedeny. Aditivní účinek escitalopramu a těchto léčivých přípravků nelze vyloučit. Proto je současně 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, mizolastin) kontraindikováno.

### Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

#### *Serotonergně působící léčiva*

Současné užití serotonergně působících léčivých přípravků (např. tramadol, sumatriptan a jiné triptany) může vést ke vzniku serotoninového syndromu.

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

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

### *Lithium, tryptofan*

Jsou známy případy zvýšení účinku antidepresiv typu SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současná léčba takovými přípravky se SSRI probíhat se zvýšenou opatrností.

### *Třezalka tečkovaná*

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

### *Krvácivost*

Escitalopram může při současném užití ovlivnit účinek perorálních antikoagulancií. U pacientů užívajících perorální antikoagulancia by měly být při zahájení a ukončení léčby escitalopramem pečlivě monitorovány koagulační parametry (viz bod 4.4). Současné užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAIDs) může zvýšit sklon ke krvácení (viz bod 4.4).

### *Alkohol*

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

### *Léčivé přípravky, které vyvolávají hypokalemii/hypomagnezemi*

Je třeba opatrnosti při současném podávání přípravků, které vyvolávají hypokalemii/hypomagnezemi, protože tyto stavy zvyšují riziko vzniku maligních arytmií (viz bod 4.4).

## **Farmakokinetické interakce**

### Ovlivnění farmakokinetiky escitalopramu jinými léčivými přípravky

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 užití escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg denně (inhibitor systému CYP2C19) došlo ke středně silnému zvýšení (přibližně 50%) plasmatických koncentrací escitalopramu.

Současné podávání escitalopramu s cimetidinem v dávce 400 mg dvakrát denně (středně silný enzymatický inhibitor) vedlo k mírnému (přibližně 70 %) zvýšení plasmatických koncentrací escitalopramu. Při současném podávání escitalopramu a cimetidinu je doporučena opatrnost. Může být nutné upravení dávky.

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

### Ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků escitalopramem

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při současném užití escitalopramu a léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem, které jsou metabolizovány tímto enzymovým systémem, např. flekainid, propafenon, metoprolol (pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých přípravků s účinkem na CNS metabolizovaných převážně systémem CYP2D6, např. antidepresiva: desipramin, klomipramin a nortriptylin; antipsychotika: risperidon, thioridazin a haloperidol. Někdy je zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

Při současném užití s desipraminem nebo metoprololem se dvojnásobně zvýšily plasmatické hladiny těchto dvou substrátů CYP2D6.

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 údaje o užití escitalopramu u těhotných žen jsou pouze omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Během těhotenství lze escitalopram užívat, jen pokud je to nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení přínosu a možného rizika.

Novorozenci matek, které užívaly escitalopram do pozdních stádií těhotenství a obzvláště ve třetím trimestru, by měli být pečlivě sledováni. Je nutné se vyvarovat náhlému ukončení léčby během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stádií těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, křeče, nestabilní tělesná teplota, obtíže při krmení, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být vyvolány následkem serotonergního působení přípravku, nebo se jedná o příznaky z vysazení. Tyto komplikace většinou začínají bezprostředně nebo brzy (do 24 hodin po porodu) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 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 intelektové funkce a psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že každé 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 nejčastěji projevují během prvního nebo druhého týdne léčby a jejich intenzita a četnost výskytu se zpravidla v průběhu léčby snižují.

Nežádoucí účinky sestavené do tabulky

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

Četnosti jsou převzaty z klinických studií a nejsou upraveny na hladinu placeba. Četnosti jsou charakterizovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	vzácné	anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	není známo	nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížení chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu, zvýšení hmotnosti



	méně časté	snížení hmotnosti
	není známo	hyponatremie, anorexie <sup>1</sup>
Psychiatrické poruchy	časté	úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida u žen a mužů, anorgasmie u žen
	méně časté	bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stavy zmatenosti
	vzácné	agresivita, depersonalizace, halucinace
	není známo	mánie, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování <sup>2</sup>
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy
	časté	nespavost, somnolence, závratě, parestézie, tremor
	méně časté	poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	vzácné	serotoninový syndrom
	není známo	dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, psychomotorický neklid/akatizie <sup>1</sup>
Poruchy oka	méně časté	mydriáza, poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	tinnitus
Srdeční poruchy	méně časté	tachykardie
	vzácné	bradykardie
	není známo	prodloužení intervalu QT 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	krvácení z trávicího traktu (včetně krvácení z rekta)
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	hepatitida, abnormální testy jaterní funkce
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	zvýšená potivost
	méně časté	kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus
	není známo	ekchymózy, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	časté	poruchy ejakulace a impotence mužů
	méně časté	metroragie a menoragie u žen
	není známo	galaktorea, priapismus u mužů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava, pyrexie
	méně časté	edém

<sup>1</sup> Tyto účinky byly hlášeny pro terapeutickou třídu SSRI.

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

### Prodloužení intervalu QT

Po uvedení 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).

### Skupinové účinky

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 (obzvláště náhlé) často vede k objevení příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestézie a pocity elektrických výbojů), poruchy spánku (zahrnující insomnií a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku patří k nejčastěji hlášeným reakcím. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně silné a spontánně odezní. U některých pacientů ale mohou být závažnější a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se její ukončování postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

## **4.9 Předávkování**

### Toxicita

Zkušenosti s předávkováním escitalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním jinými přípravky. Ve většině případů byly zaznamenány mírné příznaky nebo nebyly zaznamenány žádné příznaky. Fatální případy předávkování escitalopramem se vyskytly při požití samotného escitalopramu pouze vzácně, ve většině případů se jednalo o současné předávkování jinými přípravky. Dávky v rozmezí 400 až 800 mg escitalopramu byly požitý bez závažných projevů.

### Příznaky předávkování

Předávkování escitalopramem zahrnuje převážně příznaky ovlivnění funkce centrálního nervového systému (počínaje závratí, tremorem, agitovaností až po vzácné případy serotoninového syndromu, křečí a kómatu), gastrointestinálního traktu (nevolnost/zvracení), kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a porušení elektrolytové/vodní rovnováhy (hypokalemie, hyponatremie).

### Léčba

Specifické antidotum escitalopramu není k dispozici. Je nutno udržet průchodné dýchací cesty, zajistit dostatečné okysličení a dýchání. Je třeba zvážit výplach žaludku a podání aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištěném perorálním předávkování. Je doporučeno průběžně sledovat činnost srdce a ostatních životně důležitých orgánů, společně s prováděním symptomatických podpůrných opatření.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidepressiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

ATC kód: N06AB10

#### Mechanismus účinku

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

Escitalopram nemá žádnou nebo jen nízkou afinitu k 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminovým D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-adrenoreceptorům, histaminovým H<sub>1</sub>, cholinergním muskarinovým, benzodiazepinovým a opioidním receptorům.

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

#### Farmakodynamické účinky

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna proti počáteční hodnotě QTc (měřená s korekcí dle Fridericia) 4,3 msec (90% CI: 2,2; 6,4) při dávce 10 mg/den a 10,7 msec (90% CI: 8,6; 12,8) při supratераpeutické 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 velkých depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studií. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů léčeno úvodních 8 týdnů v otevřené fázi studie escitalopramem v dávce 10 – 20 mg denně; následně byli náhodně rozděleni do dvou skupin. V jedné pokračovala léčba escitalopramem ve stejné dávce, ve druhé placebem po dobu 36 týdnů. Relaps onemocnění nastal u pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem významně později ve srovnání s pacienty léčenými ve druhé fázi studie placebem.

##### *Sociální úzkostná porucha*

Účinnost escitalopramu byla potvrzena 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 až 76týdenní studii u 373 pacientů, kteří reagovali na léčbu během úvodní 12týdenní otevřené fáze studie.

### *Obsedantně kompulzivní porucha*

V randomizované, dvojitě zaslepené studii s 20 mg escitalopramu denně se celkové skóre na škále Y-BOCS po 12 týdnech odlišovalo od placeba. Po 24 týdnech byl účinek 10 mg i 20 mg escitalopramu denně významně lepší než účinek placeba.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Tablety: Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy. (Po opakovaném podání se dosahuje maximální hladiny ( $T_{max}$ ) přibližně za 4 hodiny.) Absolutní biologická dostupnost racemického citalopramu je zhruba kolem 80 %, pro escitalopram se předpokládá podobná hodnota.

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

Escitalopram a hlavní metabolity se eliminují játry (metabolicky) a ledvinami, přičemž větší část požitá dávka se vyloučí močí ve formě metabolitů.

### Linearita

Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plasmatické hladiny je dosaženo během 1 týdne. Při podávání denní dávky 10 mg dosahuje průměrná hodnota ustáleného stavu 50 nmol/l, s rozmezím 20-125 nmol/l.

### Starší osoby (nad 65 let)

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

### Snížená funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (stupeň A a B podle klasifikace Child-Pugh) byl eliminační poločas přibližně dvojnásobný a expozice přibližně o 60 % vyšší než u jedinců s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

### Snížená funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů se sníženou funkcí ledvin ( $CL_{CR}$  10-53 ml/min) zjištěn delší biologický poločas a mírné prodloužení expozice. Plasmatické koncentrace metabolitů nebyly zjišťovány, ale mohou být zvýšené (viz bod 4.2).

### Polymorfismus

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve srovnávacích několikátýdenních toxikologických studiích s laboratorními potkany vykázaly escitalopram a citalopram v obecně toxických dávkách kardiotoxicitu; včetně kongestivního srdečního selhání. Zdá se, že kardiotoxicita souvisí spíše s maximálními plasmatickými koncentracemi než se systémovými expozicemi (AUC). Maximální plasmatické koncentrace nezpůsobující žádný toxický účinek převyšovaly (8krát) hodnoty dosahované při klinickém použití, zatímco AUC pro escitalopram byla pouze 3krát až 4krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6-7x vyšší než v klinické praxi. Toto zjištění pravděpodobně vysvětluje zvýšený vliv biogenních aminů a následně jejich druhotné farmakologické účinky – změny hemodynamiky ve smyslu snížení průtoku koronárními cévami a ischemií. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem a klinická zkušenost ze studií s escitalopramem nenaznačují, že by uvedená zjištění měla vliv na klinické použití.

Po delším podávání escitalopramu a citalopramu laboratorním potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatach a játrech byly zaznamenány též u mužů. Tento jev je vratný po ukončení podávání. Hromadění fosfolipidů (fosfolipidóza) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčivých látek typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento fenomén významný pro člověka.

V toxikologické studii zaměřené na sledování vlivu na vývoj plodu u laboratorních potkanů byl pozorován embryotoxický účinek (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace kostí) při hodnotách AUC přesahujících hodnoty dosahované v klinické praxi. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací. Pre- a postnatální studie prokázaly snížené přežívání v období laktace při hodnotách AUC přesahujících hodnoty z klinické praxe.

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při vyšších hladinách, než je 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:

magnesium-stearát,  
mikrokrytalická celulóza (E 460),  
mikrokrytalická celulóza silicifikovaná (koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická celulóza),  
mastek,  
sodná sůl kroskarmelosy.

#### Potahová vrstva:

##### *potahová soustava Opadry II (bílá):*

hypromelosa,  
oxid titaničitý (E171),  
makrogol 3350,  
monohydrát laktosy,  
triacetin.

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v PA/Al/PVC//Al blistrech (průhledné, bezbarvé) po 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 a 200 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapešť,  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

30/452/09-C

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

Datum první registrace: 10. 6. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 4. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 12. 2017