

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ESOPREX 5 mg, potahované tablety
ESOPREX 10 mg, potahované tablety
ESOPREX 15 mg, potahované tablety
ESOPREX 20 mg, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Esoprex 5 mg: jedna tableta obsahuje escitalopramum 5 mg (ve formě escitaloprami oxalas)
Esoprex 10 mg: jedna tableta obsahuje escitalopramum 10 mg (ve formě escitaloprami oxalas)
Esoprex 15 mg: jedna tableta obsahuje escitalopramum 15 mg (ve formě escitaloprami oxalas)
Esoprex 20 mg: jedna tableta obsahuje escitalopramum 20 mg (ve formě escitaloprami oxalas)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Esoprex 5 mg: kulaté, bílé, potahované tablety.

Esoprex 10 mg: oválné (8,1 x 5,6 mm), bílé, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. *Tablety mohou být rozděleny na dvě stejné poloviny.*

Esoprex 15 mg: oválné (10,4 x 5,6 mm), bílé, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. *Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.*

Esoprex 20 mg: oválné (11,6 x 7,1 mm), bílé, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. *Tablety mohou být rozděleny 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 obsedantně kompulzivní poruchy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Bezpečnost dávek vyšších než 20 mg denně nebyla prokázána.

Esoprex 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.

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

Panická porucha s nebo bez agorafobie

Doporučená úvodní dávka je 5 mg denně během prvního týdne a poté se zvyšuje na 10 mg denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg denně.

Nejvyššího účinku je dosaženo přibližně po 3 měsících léčby. Léčba trvá několik měsíců.

Sociální úzkostná porucha

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

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem. Doporučená délka léčby k upevnění terapeutické odpovědi je 12 týdnů.

Dlouhodobá léčba respondérů se v 6 měsících trvající studii ukázala jako účinná z hlediska prevence relapsu onemocnění a může být individuálně zvážena. Prospěšnost léčby by měla být v pravidelných intervalech přehodnocována..

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické označení pro specifické onemocnění, které by nemělo být zaměněno s nadměrnou ostýchavostí. Farmakoterapie se doporučuje pouze tehdy, pokud onemocnění podstatně omezuje pacienta v zaměstnání nebo společenském životě.

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

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD)

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

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

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

Starší pacienti (nad 65 let)

Úvodní dávka je poloviční oproti běžné doporučené dávce a měla by být zvážena nižší maximální dávka (viz bod 5.2).

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

Děti a mladiství (do 18 let)

Esoprex by neměl být užíván k léčbě dětí a mladistvých 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} do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

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

Pomalí metabolizátoři CYP2C19

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

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby escitalopramem by měla být dávka postupně snižována během nejméně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se během ukončování léčby vyskytnou obtížně snesitelné příznaky, může být zváženo návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve vysazování, které by ale mělo probíhat mnohem pomaleji.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na escitalopram nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

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

Současné užití escitalopramu a reverzibilních MAO-A inhibitorů (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního MAO inhibitoru linezolidu je kontraindikováno z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu (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 mladistvých do 18 let

Esoprex by neměl být použit k terapii dětí a mladistvých 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 mladistvých léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně, jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by měl být pacient pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a mladistvých, týkající se 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 se u pacienta poprvé objeví záchvat křečí, nebo se zvýší frekvence záchvatů (u pacientů s diagnostikovanou epilepsií), léčba přípravkem by měla být přerušena. Antidepresiva typu SSRI by neměla být užívána pacienty s nestabilní epilepsií. Pacienti se stabilizovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie

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

Diabetes

U pacientů trpících diabetem může léčba antidepresivou typu SSRI narušit kontrolu glykémie (ve smyslu hypoglykémie/hyperglykémie) 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 sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě monitorováni dokud takové zlepšení nenastane. Z obecné klinické zkušenosti s léčbou antidepresivou vyplývá, že v časných stádiích zotavování se může riziko sebevraždy zvýšit.

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

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, a ti kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před začátkem léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů a měli by být během léčby pečlivě monitorováni. 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 antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid

Léčba přípravky ze skupiny SSRI/SNRI může být doprovázena rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkost způsobujícím neklidem a potřebou pohybu, často spojenými s neschopností zůstat sedět či stát. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatrémie

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

Krvácivost

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

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Serotoninový syndrom

Při současné léčbě escitalopramem s přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan a další triptany, tramadol, 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 serotoninového syndromu. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Třezalka tečkovaná

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

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Příznaky z vysazení se při ukončování léčby vyskytují často, obzvláště pokud je 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: délka léčby, dávka užitá během léčby a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, diarea, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední, ale u některých pacientů může být jejich intenzita závažná.

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

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

Ischemická choroba srdeční

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace léčiv

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

Vyskytly se závažné reakce při současné léčbě antidepresivy typu SSRI s ireverzibilními neselektivními inhibitory 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 ireverzibilními neselektivními MAO. Je zapotřebí dodržet 2týdenní prodlevu mezi ukončením léčby ireverzibilními MAO. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby ireverzibilními neselektivními MAO je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitory (moklobemid)

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

Reverzibilní neselektivní inhibitory MAO (linezolid)

Antibakteriální léčivo linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a neměl by být podáván pacientům léčeným escitalopramem. V nezbytných případech se použije minimální dávkování současně s pečlivým sledováním pacienta (viz bod 4.3).

Ireverzibilní selektivní MAO-B inhibitor (selegilin)

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

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

Serotonergně působící léčiva

Současné užití serotonergně působících léčiv (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. tricyklická, či SSRI antidepresiva; neuroleptika – fenothiaziny, thioxantény a butyrofenony; meflochin, bupropion a tramadol), je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Lithium, tryptofan

Jsou známy případy zvýšení účinku antidepresiv typu SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současná léčba takových přípravků se SSRI probíhat za zvýšené opatrnosti.

Třezalka tečkovaná

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

Krvácivost

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

Alkohol

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

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

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

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

Při současné užití escitalopramu a cimetidinu v dávce 400 mg dvakrát denně (středně silný obecný inhibitor enzymatických systémů) došlo k mírnému zvýšení (přibližně 70%) plazmatických koncentrací escitalopramu.

Při současném užívání s inhibitory systému 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 určitá opatrnost při současném užití escitalopramu a léčiv s úzkým terapeutickým indexem, která jsou metabolizována tímto enzymovým systémem (např. flekainid, propafenon, metoprolol – pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých psychofarmak metabolizovaných převážně systémem CYP2D6 (antidepresiva: desipramin, klomipramin a nortriptylin; antipsychotika: risperidon, thioridazin a haloperidol). Někdy je zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

Při současném užití s desipraminem nebo metoprololem (substráty CYP2D6) se dvojnásobně zvýší jejich plazmatické hladiny.

Studie *in vitro* prokázaly, že escitalopram může též slabě inhibovat CYP2C19. V případě současného užití léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím systému CYP2C19 se doporučuje obezřetnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické zkušenosti s užitím escitalopramu u těhotných žen jsou pouze omezené.

Při reprodukčních toxikologických studiích u laboratorních potkanů byly pozorovány embryofetotoxické účinky, avšak nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací (viz bod 5.3). Během těhotenství lze Esoprex užívat jen pokud je to nezbytné a pouze po pečlivém zvážení přínosu a možného rizika.

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

Epidemiologická data ukázala, že užívání SSRI v těhotenství, zejména v pozdních stádiích těhotenství, může zvyšovat riziko perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Sledované riziko bylo přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V celkové populaci se vyskytují asi 1 - 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

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

Kojení

Předpokládá se, že se escitalopram vylučuje mateřským mlékem.

Během léčby se proto kojení nedoporučuje.

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

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

Systém orgánových tříd	Frekvence	Nežádoucí účinek
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 nebo zvýšení chuti k jídlu, váhový přírůstek
	méně časté	Váhový úbytek
	není známo	Hyponatremie, anorexie ²

Psychiatrické poruchy	časté	Úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida u žen a mužů, anorgasmie u žen
	méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stav zmatenosti
	vzácné	Agresivita, depersonalizace, halucinace, sebevražedné příhody (viz. bod 4.4)
	není známo	Mánie, sebevražedné myšlenky a chování ¹
Poruchy nervového systému	časté	Nespavost, somnolence, závratě, parestezie, tremor
	méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	vzácné	Serotoninový syndrom
	není známo	Dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, akatizie /psychomotorický neklid ²
Poruchy oka	méně časté	Mydriáza, zrakové poruchy
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	méně časté	Tachykardie
	vzácné	Bradykardie
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)
Hepatobiliární poruchy	není známo	Hepatitis, abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	Zvýšené pocení
	méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus
	není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáň	časté	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	časté	Poruchy ejakulace a impotence u mužů
	méně časté	Metrorrhagie a menorrhagie u žen
	není známo	Galaktorea, priapismus u mužů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	Únava, horečka
	méně časté	Edém

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

²Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny pro celou terapeutickou skupinu SSRI.

Epidemiologické studie u pacientů užívajících přípravky skupiny SSRI a TCA, ukázaly zvýšené riziko zlomenin kostí u starších pacientů. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení o prodloužení QT intervalu po uvedení přípravku na trh se vyskytla převážně u pacientů s již existujícím onemocněním kardiovaskulárního aparátu.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Ukončení léčby SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) často vede k objevení příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, diareja, palpitate, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku se vyskytly nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné 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).

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 nebo žádné příznaky. Případy fatálního zakončení se vyskytly pouze vzácně při požití samotného escitalopramu. Ve většině případů se jednalo o současnou medikaci jinými přípravky. Dávky v rozmezí 400 a 800 mg samotného escitalopramu byly požity bez závažných projevů.

Příznaky předávkování

Předávkování escitalopramem zahrnují příznaky ovlivnění funkce centrálního nervového systému (počínaje závratí, tremorem, agitovaností až po vzácné případy serotoninového syndromu, křeče a kóma), gastrointestinálního traktu (nevolnost/zvracení), kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a porušení rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalémie, hyponatrémie).

Léčba předávkování

Specifické antidotum escitalopramu není k dispozici. Je nutno udržet průchodné dýchací cesty, zajistit dostatečné okysličení a dýchání; může být zvážen výplach žaludku a použití 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepressiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
ATC kód: N06AB10

Mechanismus účinku

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

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

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

Klinické studie

Depresivní epizody

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

Sociální úzkostná porucha

Účinnost escitalopramu byla potvrzena u ve třech krátkodobých (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).

Obsedantně kompulzivní porucha

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

Metabolismus

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované, 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 až 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit je zprostředkována systémem CYP2C19. Do určité míry se též může podílet systém CYP3A4 a CYP2D6.

Exkrece

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

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

Starší pacienti (nad 65 let)

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

Snížená funkce jater

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

Snížená funkce ledvin

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

Polymorfismus

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve srovnávacích několikátýdenních toxikologických studiích s laboratorními potkany vykázaly escitalopram a citalopram v obecně toxických dávkách kardiotoxicitu; včetně kongestivního srdečního selhání. Kardiotoxicita souvisí mnohem pravděpodobněji s hodnotou plazmatické koncentrace než se systémovou expozicí (AUC). Ještě při plazmatické hladině 8x vyšší, než jaké je dosahováno v klinické praxi, nedocházelo u pokusných zvířat k toxickým účinkům, hodnota AUC pro escitalopram byla 3-4x vyšší než v klinické praxi. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6-7x vyšší než v klinické praxi. Toto zjištění pravděpodobně vysvětluje zvýšený vliv biogenních aminů a následně jejich druhotné farmakologické účinky – změny hemodynamiky ve smyslu snížení průtoku koronárními cévami a ischemií. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem nenaznačují, že by uvedená zjištění měla vliv na klinické užití.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

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

Potahová vrstva:

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

oPa/Al/PVC-Al blistr

30, 60 tablet (10 tablet v blistru)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Esoprex 5 mg: 30/519/09-C

Esoprex 10 mg: 30/520/09-C

Esoprex 15 mg: 30/521/09-C

Esoprex 20 mg: 30/522/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1.7.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

30.6.2011