

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Elicea 5 mg  
Elicea 10 mg  
Elicea 20 mg  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje escitalopramum 5 mg, 10 mg nebo 20 mg (ve formě 6,39 mg, 12,78 mg nebo 25,56 mg escitaloprami oxalas).

Pomocná látka:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 51,3 mg, 102,6 mg nebo 205,3 mg laktosy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

*Popis tablety:*

Tablety 5 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami.

Tablety 10 mg a 20 mg: bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety s půlící rýhou na jedné straně. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Depresivní epizody.

Panická porucha s agorafobií nebo bez ní.

Sociální úzkostná porucha (sociální fobie).

Generalizovaná úzkostná porucha.

Obsedantně kompulzivní porucha.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Nebyla prokázána bezpečnost denních dávek převyšujících 20 mg.

Přípravek Elicea se podává v jedné denní dávce a může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

#### Depresivní epizody

Obvyklá dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu se dávka může zvýšit na maximální dávku 20 mg denně.

K získání odpovědi na léčbu deprese jsou obvykle nutné 2 až 4 týdny. Po ustoupení příznaků je třeba pokračovat nadále v léčbě po dobu alespoň 6 měsíců ke konzolidaci terapeutické odpovědi.

## Panická porucha s agorafobií nebo bez agorafobie

Po dobu prvního týdne se doporučuje počáteční dávka 5 mg s následujícím zvýšením dávky na 10 mg denně. Tato dávka může být dále zvyšována až na maximální dávku 20 mg denně, v závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu.

Maximální účinnosti se dosahuje zhruba po 3 měsících. Léčba trvá několik měsíců.

## Sociální úzkostná porucha

Obvyklá dávka je 10 mg jednou denně. K úlevě od příznaků jsou obvykle nezbytné 2 až 4 týdny. V závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu může být dávka následně snížena na 5 mg nebo zvýšena na maximální dávku 20 mg denně.

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem a ke konsolidaci terapeutické odpovědi se doporučuje léčba po dobu 12 týdnů. Dlouhodobá léčba pacientů reagujících na léčbu byla studována po dobu 6 měsíců a lze ji individuálně uvážit, aby se předešlo relapsu; přínosy léčby je třeba přehodnocovat v pravidelných intervalech.

Sociální úzkostná porucha je dobře definovaný diagnostický termín pro specifickou poruchu, která by se neměla zaměňovat s nadměrnou ostýchavostí. Farmakoterapie je indikována pouze v případech, ve kterých porucha významně zasahuje do profesionálních a sociálních aktivit pacienta.

Ve srovnání s kognitivně-behaviorální terapií nebyl význam této léčby dosud vyhodnocen.

Farmakoterapie je součástí celkové terapeutické strategie.

## Generalizovaná úzkostná porucha

Počáteční dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu lze tuto dávku zvyšovat na maximální dávku 20 mg denně.

Dlouhodobá léčba osob reagujících na léčbu byla studována po dobu alespoň 6 měsíců u pacientů dostávajících 20 mg za den. Prospěšnost léčby a dávka by se měly v pravidelných intervalech přehodnocovat (viz bod 5.1).

## Obsedantně kompulzivní porucha (OCD)

Počáteční dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu lze tuto dávku zvyšovat na maximální dávku 20 mg denně.

Jelikož OCD je chronické onemocnění, je třeba pacienty léčit po dostatečnou dobu, aby se zajistilo, že jsou plně uzdraveni. Prospěšné účinky léčby a dávka by se měly v pravidelných intervalech přehodnocovat (viz bod 5.1).

## Starší pacienti (> 65 let)

Je třeba zvážit počáteční léčbu polovinou obvykle doporučené dávky a nižší maximální dávku (viz bod 5.2).

Účinnost escitalopramu u sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů studována.

## Děti a dospívající (<18 let)

Přípravek Elicea by se neměl užívat při léčbě dětí a dospívajících mladších než 18 let (viz bod 4.4).

## Snížená funkce ledvin

U pacientů s mírným nebo středním poškozením ledvin není nutná úprava dávkování. Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažně sníženou renální funkcí (clearance kreatininu menší než 30 ml/min) (viz bod 5.2).

## Snížená funkce jater

U pacientů s mírným nebo středním poškozením jater se doporučuje počáteční dávka 5 mg denně po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu lze dávku zvýšit na 10 mg denně. Opatrnost a zvláště pečlivá titrace dávky se doporučuje u pacientů se

závažně sníženou jaterní funkcí (viz bod 5.2).

#### Pomalí metabolizátoři CYP2C19

U pacientů, o kterých je známo, že jsou pomalí metabolizátoři enzymového systému CYP2C19, se doporučuje během prvních dvou týdnů léčby počáteční dávka 5 mg denně.

V závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu lze dávku zvýšit na 10 mg denně (viz bod 5.2).

#### Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby

Je třeba se vyhnout náhlému přerušení léčby. Pokud se léčba escitalopramem ukončuje, je třeba dávku snižovat postupně po dobu jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo při přerušení léčby vyskytnou obtížně snesitelné symptomy, lze zvážit obnovení předchozí předepsané dávky. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které by však mělo probíhat mnohem pomaleji.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

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

Kombinace escitalopramu s reverzibilními inhibitory MAO-A (např. moklobemid) nebo reverzibilním neselektivním inhibitorem MAO linezolidem je kontraindikována z důvodů rizika vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.5)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Následující zvláštní upozornění a opatření platí pro terapeutickou třídu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

#### Užívání u dětí a dospívajících do 18 let

Přípravek Elicea by se neměl užívat při léčbě dětí a dospívajících mladších než 18 let.

Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou ve srovnání s těmi, kteří dostávali placebo. Nicméně, je-li rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, měl by být pacient pečlivě sledován s ohledem na výskyt sebevražedných symptomů. Navíc chybí dlouhodobé údaje o bezpečnosti užívání u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

#### Paradoxní úzkost

Někteří pacienti s panickou poruchou mohou na počátku léčby antidepresivou zaznamenat zvýšení symptomů úzkosti. Tato paradoxní reakce obvykle ustupuje během dvou týdnů v průběhu pokračující léčby. Pro snížení pravděpodobnosti výskytu anxiogenního účinku se doporučuje nízká zahajovací dávka (viz bod 4.2).

#### Záchvaty

Podávání tohoto léčivého přípravku je třeba přerušit u jakéhokoliv pacienta, u kterého dojde ke vzniku záchvatů. Antidepresiva typu SSRI by neměla být užívána pacienty s nestabilní epilepsií. Pacienti se stabilizovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni. Podávání přípravků SSRI je třeba přerušit, pokud dojde k nárůstu četnosti záchvatů.

#### Mánie

U pacientů s mánií/hypománií v anamnéze by se měly přípravky SSRI používat s opatrností. Podávání přípravků SSRI je třeba přerušit u každého pacienta vstupujícího do manické fáze.

#### Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI změnit hodnoty glykémie (ve smyslu hypoglykémie nebo hyperglykémie). Může být nutná úprava dávkování inzulínu a/nebo perorálních hypoglykemik.

#### Sebevražda/sebevražedné myšlenky

Deprese souvisí se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane významná remise. Jelikož zlepšení nemusí nastat během prvních několika nebo více týdnů léčby, měli by se pacienti pečlivě sledovat, dokud takové zlepšení nenastane. Obecná klinická zkušenost je, že riziko sebevraždy může vzrůstat v časných stádiích zotavování.

Jiné psychiatrické stavy, pro které se předepisuje escitalopram, mohou též souviset se zvýšeným rizikem událostí vztahujících se k sebevraždě. Spolu se závažnou depresivní poruchou mohou tyto stavy navíc přispívat k morbiditě. Proto je třeba při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami dodržovat stejná opatření, jaká se dodržují při léčbě pacientů s závažnou depresivní poruchou. Pacienti s příhodami vztahujícími se k sebevraždě v anamnéze nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedných myšlenek před zahájením léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů, a měli by se během léčby pečlivě sledovat. 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 nutnost sledovat jakékoli klinické zhoršení, sebevražedné chování nebo myšlenky i nezvyklé změny v chování a ihned vyhledat lékařskou radu, pokud se takové symptomy vyskytnou.

#### Akatizie/psychomotorický neklid

Užívání SSRI/SNRI bylo spojováno s rozvojem akatizie charakterizované subjektivně nepříjemným či rozrušujícím neklidem a potřebou častého pohybu doprovázeného neschopností sedět nebo stát v klidu. To nastává nejpravděpodobněji v několika prvních týdnech léčby. U pacientů, u kterých se vyvinou tyto příznaky, může být zvyšování dávky škodlivé.

#### Hyponatrémie

Hyponatrémie, která je pravděpodobně důsledkem nepřiměřeného vylučování antidiuretického hormonu (SIADH), byla při užívání SSRI hlášena vzácně a obecně ustupuje při přerušení léčby. Pozornost je třeba věnovat rizikovým pacientům, jako jsou starší osoby, nemocní s cirhózou nebo pacienti současně léčení přípravky, o kterých je známo, že způsobují hyponatrémii.

#### Hemoragie

Při podávání přípravků SSRI byly zaznamenány hlášení o výskytu kožního krvácení, jako je ekchymóza a purpura. U pacientů užívajících SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při současném používání perorálních antikoagulancií, léčivých přípravků, o kterých je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček (například atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID), tiklopidin a dipyridamol) a u pacientů, u kterých jsou známé sklony ke krvácení.

#### ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Se současným používáním SSRI a ECT jsou pouze omezené klinické zkušenosti, a proto je třeba opatrnosti.

#### Serotoninový syndrom

Pokud se escitalopram používá současně s léčivými přípravky se serotonergními účinky, jako je sumatriptan nebo další triptany, tramadol a tryptofan, doporučuje se opatrnost.

Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI současně se serotonergními léčivými přípravky hlášen serotoninový syndrom. Kombinace symptomů, jako je agitace, třes, myoklonus a hypertermie, může ukazovat na vznik tohoto stavu. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

### Třezalka tečkovaná

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

### Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby

Příznaky z vysazení jsou při ukončování léčby běžné, zejména pokud je ukončení náhlé (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 příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech včetně doby trvání léčby a dávky užití během léčby a rychlosti snižování dávky. Nejčastěji uváděné reakce jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitace nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatení, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitate, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Obecně jsou tyto příznaky mírné až středně závažné, avšak u některých pacientů mohou být intenzivnější.

Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale mohou se též sporadicky 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). Při ukončování léčby se proto doporučuje vysazovat escitalopram postupným snižováním dávky escitalopramu v průběhu několika týdnů či měsíců, podle potřeb pacienta (viz „Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby“, bod 4.2).

### Koronární srdeční choroba

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem se u pacientů s koronární srdeční chorobou doporučuje opatrnost (viz bod 5.3).

Přípravek Elicea obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli 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 neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO), a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminoxidázy po předchozí nedávno ukončené léčbě SSRI (viz bod 4.3). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

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

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

Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu je kontraindikováno současné užívání MAO-A inhibitorů (moklobemid) a escitalopramu (viz bod 4.3). Pokud se ukáže, že je taková kombinace nezbytná, měla by se zahájit s minimálním doporučeným dávkováním a klinickým sledováním.

##### *Reverzibilní, neselektivní inhibitor MAO-A (linezolid)*

Antibiotikum linezolid je reverzibilní, neselektivní inhibitor MAO a neměl by být podáván pacientům léčeným escitalopramem. Pokud se kombinace ukáže jako nezbytná, měl by být podán s nejnižším dávkováním a pod pečlivým klinickým dohledem (viz bod 4.3).

##### *Ireverzibilní, neselektivní inhibitory MAO-B (selegilin)*

Při kombinaci se selegilinem (ireverzibilní inhibitor MAO-B) se vyžaduje opatrnost vzhledem k riziku rozvoje serotoninového syndromu. Dávky selegilinu až do 10 mg/den byly podávány

bezpečně spolu s racemickým citalopramem.

Kombinace vyžadující opatření při užívání:

*Serotonergní léčivé přípravky*

Současné podávání se serotonergními léčivými přípravky (například tramadol, sumatriptan a další triptany) může vést k serotoninovému syndromu.

*Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů*

SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Doporučuje se opatrnost při současném užívání s jinými léčivými přípravky schopnými snižovat práh pro vznik záchvatů, jako jsou například antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxantény a butyrofenony), meflochin, burpotion a tramadol.

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

*Hemoragie*

Při kombinaci escitalopramu s perorálními antikoagulancii může dojít k pozměnění antikoagulačních účinků. Pacienti užívající perorální antikoagulancia by měli být při zahájení nebo ukončení podávání escitalopramu pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

*Alkohol*

Nepředpokládají se žádné farmakodynamické či farmakokinetické interakce mezi escitalopramem a alkoholem. Avšak stejně jako u jiných psychotropních léčivých přípravků se kombinace s alkoholem nedoporučuje.

## **Farmakokinetické interakce**

### Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolismus escitalopramu je zprostředkováván hlavně CYP2C19. CYP3A4 a CYP2D6 mohou rovněž přispívat k metabolismu, i když v menším rozsahu. Metabolismus hlavního metabolitu S-DCT (demetylovaný escitalopram) je patrně částečně katalyzován CYP2D6.

Současné podávání escitalopramu s omeprazolem 30 mg jednou denně (inhibitor CYP2C19) vedlo ke střednímu (zhruba 50%) vzrůstu koncentrace escitalopramu v krevní plazmě.

Současné podávání escitalopramu s cimetidinem 400 mg dvakrát denně (středně silný obecný inhibitor enzymů) vedlo ke středně významnému (zhruba 70%) vzrůstu plazmatických koncentrací escitalopramu.

Proto je při současném podávání s inhibitory CYP2C19 (například omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidinem nutná opatrnost. V závislosti na výskytu nežádoucích účinků během současné léčby může být požadováno snížení dávky escitalopramu.

### Účinek escitalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Escitalopram je inhibitorem enzymu CYP2D6. Při současném podávání escitalopramu s léčivými přípravky, které se hlavně metabolizují tímto enzymem, a které mají úzký terapeutický index, například flekainid, propafenon a metoprolol (pokud je použit při srdečním selhání) nebo s psychofarmaky metabolizovanými převážně systémem CYP2D6, například antidepresiva, jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika, jako je risperidon, thioridazin a haloperidol, se doporučuje opatrnost. Někdy je zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

Současné podávání s desipraminem nebo metoprololem vedlo v obou případech ke dvojnásobnému vzrůstu plazmatických hladin těchto dvou substrátů CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že escitalopram může též slabě inhibovat CYP2C19. Při současném užívání

léčivých přípravků, které se metabolizují CYP2C19, se doporučuje opatrnost.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### Těhotenství

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

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

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

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních 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 odezní do 24 hodin 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 bude vylučovat do mateřského mléka. Proto se během léčby 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 riziko vlivu na jejich schopnost řídit vozidlo a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí reakce se objevují nejčastěji během prvního nebo druhého týdne léčby a jejich intenzita a frekvence obvykle při pokračování léčby klesá.

Nežádoucí lékové reakce typické pro skupinu SSRI a rovněž uváděné po užití escitalopramu buď v klinických placebem kontrolovaných studiích nebo jako spontánní události popisované po uvedení na trh jsou uváděny níže podle orgánové třídy a frekvence výskytu.

Frekvence jsou převzaty z klinických studií, avšak nejsou korigovány na placebo. V rámci každého seskupení podle frekvence se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí klesající závažnosti.

Podle frekvence se účinky definují jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  a  $\leq 1/1000$ ), velmi vzácné ( $\leq 1/10\,000$ ), neznámé (nelze odhadnout na základě dostupných údajů).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Neznámé
Poruchy krve a lymfatického systému					Trombocytopenie
Poruchy				Anafylaktická	

imunitního systému				reakce	
Endokrinní poruchy					Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu			Hyponatremie
Psychiatrické poruchy		Úzkost, neklid,  abnormální sny, Muži a ženy: pokles libida ženy: anorgasmus	Bruxismus, agitace,  nervozita, panický záchvat, stav zmatenosti	Agresivita, depersonalizace,  halucinace,	Mánie, sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování <sup>1</sup>
Poruchy nervové systému		Insomnie, somnia, zívání, závratě, parestezie, třes	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa	Serotoninový syndrom	Dyskinéze, poruchy pohybu, křeče
Poruchy oka			Mydriáza, Poruchy vidění		
Poruchy ucha a labyrintu aparátu			Tinitus		
Srdeční poruchy			Tachykardie	Bradykardie	
Cévní poruchy					Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Sinusitida, zívání	Epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech	Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení)		
Poruchy jater a žlučových cest					Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Zvýšené pocení	Urtikárie, alopecie, vyrážka, pruritus		Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie			
Poruchy ledvin a močových cest					Retence moče
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů		Muži: poruchy ejakulace, impotence	Ženy: metroragie, menoragie		Muži: priapismus, galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, pyrexie	Edém		
Vyšetření		Zvýšená	Snížená		Odchylky



<sup>1</sup> Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby escitalopramem nebo krátce po jejím ukončení (viz bod 4.4).

Pro terapeutickou třídu SSRI byly hlášeny následující nežádoucí lékové reakce: psychomotorický neklid/akatazie (viz bod 4.4) a anorexie.

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, převážně u pacientů s již existujícím srdečním onemocněním. Nebyl zjištěn žádný kauzální vztah.

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 antidepresiva (TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

#### Příznaky z vysazení pozorované při přerušení léčby

Přerušení užívání SSRI/SNRI (zejména je-li náhlé) obvykle vede k příznakům z vysazení. Nejběžněji hlášenými reakcemi jsou: závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitace nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatení, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy.

Obecně jsou tyto události mírné až střední a spontánně odezní, i když u některých pacientů mohou být závažné nebo mohou trvat po delší dobu. Proto, jestliže již není nutná další léčba escitalopramem, doporučuje se její ukončování postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

## **4.9 Předávkování**

### Toxicita

Klinické údaje o předávkování escitalopramem jsou omezené a v mnoha případech zahrnují současné předávkování jinými přípravky. V mnoha případech byly zaznamenány mírné symptomy nebo stavy bez symptomů. Fatální případy předávkování escitalopramem byly pro samotný escitalopram hlášeny vzácně; Ve většině případů se jednalo o současné předávkování jinými přípravky. Dávky v rozmezí 400 a 800 mg escitalopramu byly užívány bez závažných symptomů.

### Symptomy

Předávkování escitalopramem zahrnují příznaky ovlivnění funkce centrálního nervového systému (od závratí, třesu a agitovanosti ke vzácným případům serotoninového syndromu, křečí a kómatu), gastrointestinálního traktu (nevolnost/zvracení), kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a ke stavům rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

### Opatření při předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum. Zajistěte a udržujte volné dýchací cesty, zajistěte dostatečné okysličování a dýchání. Je třeba zvážit výplach žaludku a použití aktivního uhlí. Výplach žaludku by se měl provádět co nejdříve po perorálním požití. Doporučuje se sledování srdečních a životně důležitých funkcí spolu s celkovými symptomatickými podpůrnými opatřeními.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

### Mechanismus účinku

Escitalopram je selektivním inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou pro

primární vazebné místo. Také se váže na alosterické místo serotoninového transportéru s 1000krát nižší afinitou.

Escitalopram nemá žádnou nebo má nízkou afinitu k řadě receptorů včetně 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptorů, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-adrenoceptorů, histaminových H<sub>1</sub>, muskarinových cholinergních, benzodiazepinových a opioidních receptorů. Inhibice zpětného vychytávání 5-HT je pravděpodobným mechanismem účinku vysvětlujícím farmakologické a klinické účinky escitalopramu.

#### *Klinické studie*

##### *Depresivní epizody*

Účinnost escitalopramu v léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů léčeno úvodních 8 týdnů v otevřené fázi studie escitalopramem v dávkách 10 nebo 20 mg denně; následně byli náhodně rozděleni na skupinu pokračující v léčbě escitalopramem a skupinu dostávající placebo, po dobu až 36 týdnů. Relaps onemocnění nastal u pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem významně později ve srovnání s pacienty léčenými 36 týdnů 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 24týdenní studii 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 užívajících escitalopram 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 dávkách 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 v randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované 24týdenní studii u pacientů, kteří reagovali na léčbu v 16týdenní otevřené studii s 10 mg a 20 mg escitalopramu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Absorpce*

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

#### *Distribuce*

Zdánlivý distribuční objem (V<sub>d,β</sub>/F) po perorálním podání je zhruba 12 až 26 litrů/kg. Escitalopram a jeho hlavní metabolity se na plazmatické bílkoviny váží z méně než 80 %.

#### *Biotransformace*

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované a didemethylované metabolity. Oba jsou farmakologicky účinné. Alternativně se může oxidovat dusík na N-oxidový metabolit. Vlastní účinná látka i metabolity se částečně vylučují jako glukuronidy. Po opakovaném podávání jsou střední koncentrace demethylovaného a didemethylovaného metabolitu obvykle 28 až 31 % respektive <5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit se primárně zprostředkovává systémem CYP2C19. Je možná určitá účast enzymů CYP3A4 a CYP2D6.

### *Eliminace*

Poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) po opakovaném podávání je zhruba 30 hodin a perorální plazmatická clearance ( $Cl_{\text{oral}}$ ) je zhruba 0,6 litrů/min. Hlavní metabolity mají významně delší poločas vylučování. Escitalopram a hlavní metabolity se podle předpokladu vylučují hepatickými (metabolickými) i renálními cestami, přičemž většina dávky se vylučuje ve formě metabolitů močí.

Farmakokinetika je lineární. Hladin rovnovážného stavu v krevní plazmě se dosahuje zhruba během 1 týdne. Průměrné koncentrace v rovnovážném stavu 50 nmol/litr (rozmezí 20 až 125 nmol/litr) se dosahují při denní dávce 10 mg.

### Starší pacienti (> 65 let)

Ukazuje se, že se escitalopram vylučuje u starších pacientů pomaleji ve srovnání s mladšími. Systémová expozice (AUC) je zhruba o 50 % vyšší u starších osob ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2).

### Snížená funkce jater

U pacientů s mírným nebo středním poškozením jater (stupeň A a B podle klasifikace Child-Pugh) byl poločas eliminace escitalopramu zhruba dvakrát delší a expozice zhruba o 60 % vyšší oproti osobám s normální jaterní funkcí (viz bod 4.2).

### Snížená funkce ledvin

U racemického citalopramu byl u pacientů se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu 10 až 53 ml/min) pozorován delší poločas a malý vzrůst expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly studovány, avšak mohou být zvýšené (viz bod 4.2).

### Polymorfismus

Bylo pozorováno, že pomalí metabolizátoři pokud se týče CYP2C19 mají dvakrát vyšší plazmatické koncentrace escitalopramu ve srovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebyla pozorována žádná významná změna expozice (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nebyla prováděna žádná úplná obvyklá série preklinických studií s escitalopramem, jelikož překlenovací toxikokinetické a toxikologické studie prováděné u potkanů s escitalopramem a citalopramem vykazovaly podobný profil. Proto lze veškeré informace ohledně citalopramu extrapolovat na escitalopram.

V komparativních toxikologických studiích u potkanů vykazoval escitalopram a citalopram srdeční toxicitu, včetně městnavého srdečního selhání, po několikátýdenní léčbě při užívání dávek, které způsobovaly celkovou toxicitu. Zdá se, že kardiotoxicita souvisí spíše s maximálními plazmatickými koncentracemi spíše než se systémovými expozicemi (AUC).

Maximální plazmatické koncentrace při dávkových hladinách nezpůsobující žádný účinek převyšovaly (8 krát) hodnoty dosahované při klinickém použití, zatímco AUC pro escitalopram byla pouze 3 krát až 4 krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Pro citalopram byly hodnoty AUC pro S-enantiomer 6 krát až 7 krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Tyto nálezy se pravděpodobně vztahují k přehnanému vlivu biogenních aminů, tj. sekundárně k primárním farmakologickým účinkům způsobujícím hemodynamické účinky (snížení koronárního průtoku) a ischemii. Avšak přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů není jasný. Klinické zkušenosti

s citalopramem a zkušenosti z klinických studií s escitalopramem neukazují, že by tyto nálezy měly vliv na klinické užití.

V některých tkáních, například v plicích, nadvarlatech a játrech, byly pozorovány zvýšené obsahy fosfolipidů po dlouhodobé léčbě escitalopramem a citalopramem u potkanů. Nálezy v nadvarlatech a játrech byly pozorovány při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento účinek je reverzibilní po skončení léčby.

Akumulace fosfolipidů (fosfolipidóza) u zvířat byla pozorována v souvislosti s mnoha kationtovými amfifilními léky. Není známo, zda má tento jev jakoukoliv významnou relevanci pro člověka.

Ve studii vývojové toxicity u potkanů byly pozorovány embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace) při expozicích vyjádřených jako AUC převyšujících expozici dosahovanou v klinickém použití. Nebyl zaznamenán žádný zvýšený výskyt malformací. Prenatální a postnatální studie ukázaly snížené přežívání během období laktace při expozicích vyjádřených jako AUC převyšujících expozici dosahovanou při klinickém použití.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Monohydrát laktosy  
Krospovidon

Povidon K30  
Mikrokrytalická celulóza  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety:

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Monohydrát laktosy  
Makrogol 3000  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

OPA/Al/PVC//Al blistr : 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 a 200 potahovaných tablet, krabička. Bílá HDPE nádobka s PP uzávěrem: 250 potahovaných tablet, krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Elicea 5 mg: 30/602/08-C

Elicea 10 mg: 30/603/08-C

Elicea 20 mg: 30/604/08-C

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

29.10.2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

10.11.2010