

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Escitalopram Accord 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg escitalopramu (vo forme oxalátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené približne 8,10 mm dlhé a 5,60 mm široké tablety s označením '1' a '0' na oboch stranách deliacej ryhy na jednej strane a hladké na druhej strane.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba depresívnych epizód.
- Liečba panickej poruchy s agorafóbiou alebo bez agorafóbie.
- Liečba sociálnej úzkostnej poruchy (sociálnej fóbie).
- Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy.
- Liečba obsedantno-kompulzívnej poruchy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Bezpečnosť denných dávok vyšších ako 20 mg sa nepreukázala.

Depresívne epizódy

Zvyčajné dávkovanie je 10 mg jedenkrát denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na maximálne 20 mg denne.

Na dosiahnutie antidepresívnej odpovede sú zvyčajne potrebné 2 až 4 týždne. Po ústupe symptómov je potrebné pokračovať v liečbe minimálne 6 mesiacov na konsolidáciu odpovede.

Panická porucha s agorafóbiou alebo bez agorafóbie

V prvom týždni sa odporúča úvodná dávka 5 mg, potom zvýšenie dávky na 10 mg denne. Dávka sa môže ďalej zvyšovať až na maximálne 20 mg denne v závislosti od individuálnej odpovede pacienta.

Maximálna účinnosť sa dosahuje približne po 3 mesiacoch. Liečba trvá niekoľko mesiacov.

Sociálna úzkostná porucha

Počas prvých dvoch týždňov liečby sa u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene odporúča úvodná dávka 5 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na 10 mg denne. U pacientov so závažne zníženou funkciou pečene sa odporúča opatrnosť a mimoriadne starostlivá titrácia dávky (pozri časť 5.2).

Slabí metabolizéri CYP 2C19

U pacientov, o ktorých je známe, že sú slabí metabolizéri, čo sa týka CYP2C19, sa počas prvých dvoch týždňov liečby odporúča úvodná dávka 5 mg denne. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa dávka môže zvýšiť na 10 mg denne (pozri časť 5.2).

Symptómy z vysadenia pozorované pri ukončovaní liečby

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby. Pri ukončovaní liečby escitalopramom sa má dávka postupne znižovať v priebehu minimálne jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko symptómov z vysadenia (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po ukončení liečby objavia ťažko tolerovateľné symptómy, potom je možné zvážiť obnovenie liečby s pôvodne predpísanou dávkou. Následne môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale v pozvoľnejšom tempe.

Spôsob podávania

Escitalopram Accord filmom obalené tablety sa podávajú ako jednorazová denná dávka a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na escitalopram alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Escitalopram je kontraindikovaný u pacientov so známym predĺžením QT intervalu alebo s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu.

Používanie escitalopramu spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba neselektívnymi, ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (inhibítormi MAO) je kontraindikovaná z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu s agitáciou, tremorom, hypertermiou a pod (pozri časť 4.5).

Kombinácia escitalopramu s reverzibilnými inhibítormi MAO-A (napr. moklobemidom) alebo s reverzibilným neselektívnym inhibítorom MAO linezolidom je kontraindikovaná z dôvodu rizika nástupu sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nasledujúce osobitné upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na terapeutickú skupinu SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu).

Pediatrická populácia

Escitalopram Accord filmom obalené tablety sa nemajú používať na liečbu v pediatrickej populácii. V klinických štúdiách boli v pediatrickej populácii liečenej antidepresívami v porovnaní s placebom častejšie pozorované samovražedné správanie (pokusy o samovraždu a suicidálne myšlienky) a hostilita (najmä agresivita, vzdorovité správanie a zlosť). Ak sa na základe klinickej potreby predsa len lekár rozhodne pre liečbu, pacient má byť starostlivo monitorovaný z dôvodu možného výskytu suicidálnych príznakov. Navyše, chýbajú dlhodobé údaje o bezpečnosti liečby pediatrickej populácie týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Paradoxná úzkosť

U niektorých pacientov s panickou poruchou sa môžu na začiatku liečby antidepresívami zvýrazniť symptómy úzkosti. Táto paradoxná reakcia zvyčajne vymizne v priebehu dvoch týždňov počas pokračujúcej liečby. Na zníženie pravdepodobnosti výskytu anxiogénneho účinku sa odporúča nízka začiatková dávka (pozri časť 4.2).

Epileptické záchvaty

Escitalopram sa má vysadiť, keď sa u pacienta po prvýkrát vyskytnú epileptické záchvaty, alebo keď sa zvýši frekvencia epileptických záchvatov (u pacientov, ktorým už bola predtým diagnostikovaná epilepsia). U pacientov s nestabilnou epilepsiou sa treba vyhýbať podávaniu SSRI a pacienti s kontrolovanou epilepsiou majú byť starostlivo monitorovaní.

Mánia

SSRI sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s mániou/hypomániou v anamnéze. Ak pacient prechádza do manickej fázy, SSRI sa majú vysadiť.

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba so SSRI ovplyvniť kontrolu glykémie (hypoglykémia alebo hyperglykémia). Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálnych hypoglykemík.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia je spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovaním a samovraždou (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva, pokiaľ nedôjde k významnej remisii. Keďže k zlepšeniu nemusí dôjsť počas prvých pár alebo viacerých týždňov liečby, pacientov je potrebné starostlivo monitorovať, až pokiaľ nedôjde k takému zlepšeniu. Je všeobecne známe z klinických skúseností, že riziko samovraždy môže byť zvýšené v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychické stavy, na liečbu ktorých je escitalopram predpisovaný, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Navyše, tieto stavy môžu byť komorbidné s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou je preto potrebné dodržiavať aj pri liečbe pacientov s inými psychickými poruchami.

Je známe, že pacienti s anamnézou samovrážd alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií antidepresív u dospelých pacientov so psychickými poruchami preukázala u pacientov vo veku do 25 rokov zvýšené riziko suicidálneho správania pri antidepresívach v porovnaní s placebom. Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať.

Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovať výskyt akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a nezvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Používanie SSRI/SNRI bolo spojené s vývojom akatízie charakterizovanej subjektívne nepríjemným alebo vyčerpávacím nepokojom a potrebou častého pohybu sprevádzanou neschopnosťou sedieť alebo nehybne stáť. Takýto stav sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje počas prvých pár týždňov liečby. Ak sa u pacientov objavia tieto symptómy, zvyšovanie dávky môže byť škodlivé.

Hyponatriémia

Pri používaní SSRI, pravdepodobne z dôvodu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), bola zriedkavo hlásená hyponatriémia, ktorá zvyčajne ustúpi po ukončení liečby. U pacientov vystavených riziku, ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou alebo pacienti súbežne liečení liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hyponatriémiu, je potrebná opatrnosť.

Krvácanie

Pri podávaní SSRI sa zaznamenalo abnormálne kožné krvácanie, ako sú ekchymózy a purpura. Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6, 4.8). U pacientov užívajúcich SSRI, predovšetkým pri súbežnom používaní s perorálnymi antikoagulantami, s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu trombocytov (napr. atypické antipsychotiká a fenotiazíny, väčšina tricyklických antidepresív, kyselina acetylsalicylová a nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), tiklopidín a dipyridamol) a u pacientov so známou náchylnosťou ku krvácaniu, sa odporúča opatrnosť.

ECT (elektrokonvulzívna liečba)

Keďže klinické skúsenosti so súbežným podávaním SSRI a použitím ECT sú obmedzené, odporúča sa opatrnosť.

Sérotonínový syndróm

Ak sa escitalopram používa súbežne s liekmi so sérotonínergickými účinkami, ako sú triptány (vrátane sumatriptánu), opioidy (vrátane tramadolu) a tryptofán, odporúča sa opatrnosť.

V zriedkavých prípadoch bol hlásený sérotonínový syndróm u pacientov užívajúcich SSRI súbežne so sérotonínergickými liekmi. Kombinácia symptómov, ako je agitácia, tremor, myoklónia a hypertermia môže naznačovať rozvoj tohto ochorenia. Ak sa objavia, liečba so SSRI a sérotonínergickým liekom sa má okamžite ukončiť a je potrebné pristúpiť k symptomatickej liečbe.

Ľubovník bodkovaný

Súbežné používanie SSRI a rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môže mať za následok zvýšený výskyt nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5).

Symptómy z vysadenia pozorované pri ukončovaní liečby

Symptómy z vysadenia pri ukončovaní liečby sú časté, obzvlášť po náhlom vysadení lieku (pozri časť 4.8). Nežiaduce udalosti pri ukončovaní liečby sa v klinických štúdiách pozorovali približne u 25% pacientov liečených escitalopramom a u 15% pacientov užívajúcich placebo.

Riziko výskytu symptómov z vysadenia závisí od niekoľkých faktorov vrátane trvania liečby a dávky a rýchlosti znižovania dávky. Závrat, poruchy zmyslového vnímania (vrátane parestézie a pocitov elektrických šokov), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emocionálna nestabilita, podráždenosť a poruchy videnia sú najčastejšie hlásené reakcie. Tieto symptómy sú zvyčajne mierne až stredne závažné; u niektorých pacientov však môžu byť závažnejšie z hľadiska intenzity.

Zvyčajne sa vyskytujú počas prvých niekoľkých dní ukončovania liečby, avšak u pacientov, ktorí neúmyselne vynechali dávku, sa takéto príznaky zaznamenali veľmi zriedkavo.

Tieto príznaky majú zvyčajne obmedzený priebeh a obvykle vymiznú v priebehu 2 týždňov, aj keď u niektorých jednotlivcov môžu pretrvávajú dlhšie (2–3 mesiace alebo dlhšie). Preto sa pri ukončovaní

liečby odporúča postupne znižovať dávku escitalopramu počas niekoľkých týždňov alebo mesiacov, podľa potrieb pacienta (pozri „Symptómy z vysadenia pozorované pri ukončení liečby“, časť 4.2).

Ischemická choroba srdca

Z dôvodu obmedzených klinických skúseností sa u pacientov s ischemickou chorobou srdca odporúča opatrnosť (pozri časť 5.3).

Predĺženie QT intervalu

Pri escitaloprame bolo zistené predĺženie QT intervalu v závislosti od dávky. Prípady predĺženia QT intervalu a ventrikulárnej arytmie vrátane *torsades de pointes* boli hlásené počas obdobia po uvedení lieku na trh, prevažne u pacientov ženského pohlavia s hypokaliémiou alebo s už existujúcim predĺžením QT intervalu alebo iným srdcovým ochorením (pozri časti 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s významnou bradykardiou: alebo u pacientov s nedávnym infarktom myokardu alebo nekompenzovaným zlyhávaním srdca.

Poruchy elektrolytov ako hypokaliémia a hypomagneziémia zvyšujú riziko malígnej arytmie a majú byť upravené skôr, ako sa začne liečba escitalopramom.

Ak sú vyšetrovaní pacienti so stabilizovaným srdcovým ochorením, má sa zvažovať EKG kontrola skôr, ako sa začne liečba.

Ak sa znaky srdcovej arytmie vyskytnú počas liečby escitalopramom, liečba sa má ukončiť a má sa uskutočniť EKG vyšetrenie.

Glaukóm so zatvoreným uhlom

SSRI vrátane escitalopramu môžu mať vplyv na veľkosť zrenice s následkom mydriázy. Tento mydriatický účinok má potenciál zúžiť očný uhol, a tým zvýšiť vnútroočný tlak a spôsobiť glaukóm so zatvoreným uhlom, najmä u predisponovaných pacientov. Escitalopram sa má preto u pacientov s glaukómom so zatvoreným uhlom alebo glaukómom v anamnéze užívať s opatrnosťou.

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Kontraindikované kombinácie

Predĺženie QT intervalu

Farmakokinetické a farmakodynamické interakčné štúdie s escitalopramom v kombinácii s inými liekmi, ktoré predlžujú interval QT, sa nevykonali. Aditívny účinok escitalopramu a týchto liekov nie je možné vylúčiť. Preto je súbežné podanie escitalopramu s liekmi, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA a III, antipsychotiká (napr. deriváty fenotiazínu, pimozid, haloperidol), tricyklické antidepresíva, niektoré antimikrobiálne látky (napr. sparfloxacín, moxifloxacín,

erytromycín i.v., pentamidín, antimalariká, najmä halofantrín), určité antihistaminiká (napr. astemizol, mizolastín) kontraindikované.

Ireverzibilné neselektívne inhibítory MAO (IMAO)

Boli hlásené prípady závažných reakcií u pacientov užívajúcich SSRI v kombinácii s neselektívnymi, ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) a u pacientov, ktorí nedávno ukončili liečbu so SSRI a začali liečbu s IMAO (pozri časť 4.3). V niektorých prípadoch sa u pacientov rozvinul sérotonínový syndróm (pozri časť 4.8).

Escitalopram je kontraindikovaný v kombinácii s neselektívnymi, ireverzibilnými IMAO. Escitalopram sa môže začať podávať 14 dní po ukončení liečby ireverzibilným IMAO. Po ukončení liečby escitalopramom má uplynúť minimálne 7 dní pred začatím liečby neselektívnym, ireverzibilným IMAO.

Reverzibilný selektívny inhibítory MAO-A (moklobemid)

Z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu je kombinácia escitalopramu s inhibítormi MAO-A ako je moklobemid kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, liečba sa má začať najnižšou odporúčanou dávkou a je potrebné zintenzívniť klinické sledovanie pacienta.

Reverzibilný neselektívny inhibítory MAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilným neselektívnym inhibítormi MAO a nemá sa podávať pacientom, ktorí sú liečení escitalopramom. Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, má sa podávať v minimálnych dávkach a pod starostlivým dohľadom lekára (pozri časť 4.3).

Ireverzibilný selektívny inhibítory MAO-B (selegilín)

V kombinácii so selegilínom (ireverzibilným inhibítormi MAO-B) je potrebná opatrnosť z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu. Selegilín v dávkach až do 10 mg/deň sa bezpečne používal súběžne s racemickým citalopramom.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

Sérotonínergické lieky

Súběžné podávanie so sérotonínergickými liekmi napr. opioidmi (vrátane tramadolu, buprenorfínu) a triptánmi (vrátane sumatriptánu) môže spôsobiť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časť 4.4).

Lieky znižujúce prah epileptických záchvatov

SSRI môžu znížiť prah epileptických záchvatov. Pri súbežnom používaní iných liekov, ktoré sú schopné znižovať prah epileptických záchvatov, sa odporúča opatrnosť [napr. antidepresíva (tricyklické, SSRI), neuroleptiká (fenotiazíny, tioxantény a butyrofenóny), meflochín, bupropión a tramadol].

Lítium, tryptofán

Boli hlásené prípady zosilnenia účinkov pri súbežnom podávaní SSRI s lítiom alebo tryptofánom, preto je pri súbežnom používaní SSRI spolu s týmito liekmi potrebná opatrnosť.

Ľubovník bodkovaný

Súběžné používanie SSRI a rastlinných prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) môže mať za následok zvýšený výskyt nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Krvácanie

Ak sa escitalopram kombinuje s perorálnymi antikoagulanciami, môže dôjsť k ovplyvneniu antikoagulačných účinkov. U pacientov, ktorí sú liečení perorálnymi antikoagulanciami, treba na začiatku liečby alebo pri ukončení liečby escitalopramom starostlivo sledovať koaguláciu (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Alkohol

Nepredpokladajú sa žiadne farmakodynamické ani farmakokinetické interakcie medzi escitalopramom a alkoholom. Avšak rovnako ako pri iných psychotropných liekoch sa kombinácia s alkoholom neodporúča.

Lieky vyvolávajúce hypokaliémiu/hypomagneziémiu

Pri súbežnom užívaní liekov vyvolávajúcich hypokaliémiu/hypomagneziémiu je potrebná opatrnosť, pretože tieto stavy zvyšujú riziko malígnych arytmií (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolizmus escitalopramu je sprostredkovaný predovšetkým enzýmom CYP 2C19. CYP 3A4 a CYP 2D6 môžu tiež prispievať k metabolizmu, aj keď v menšej miere. Zdá sa, že metabolizmus hlavného metabolitu S-DCT (demetylovaného escitalopramu) je čiastočne katalyzovaný CYP 2D6.

Súbežné podávanie escitalopramu s omeprazolom (inhibítorom CYP 2C19) v dávke 30 mg jedenkrát denne viedlo k miernemu (približne 50%) zvýšeniu plazmatických koncentrácií escitalopramu.

Súbežné podávanie escitalopramu s cimetidínom (stredne silným všeobecným enzýmovým inhibítorom) v dávke 400 mg dvakrát denne viedlo k miernemu (približne 70%) zvýšeniu plazmatických koncentrácií escitalopramu. Pri podávaní escitalopramu v kombinácii s cimetidínom sa odporúča opatrnosť. Môže byť potrebná úprava dávky.

Preto je potrebná opatrnosť pri súbežnom používaní s inhibítormi CYP 2C19 (napr. omeprazolom, esomeprazolom, flukonazolom, fluvoxamínom, lansoprazolom, tiklopidínom) alebo cimetidínom. Zníženie dávky escitalopramu môže byť nevyhnutné na základe sledovania vedľajších účinkov počas súbežnej liečby (pozri časť 4.4).

Vplyv escitalopramu na farmakokinetiku iných liekov

Escitalopram je inhibítorom enzýmu CYP 2D6. Opatrnosť sa odporúča, keď sa escitalopram podáva súbežne s liekmi, ktoré sú metabolizované predovšetkým týmto enzýmom a ktoré majú úzky terapeutický index, napr. flekainid, propafenón a metoprolol (ak sa používajú pri srdcovom zlyhávaní), alebo s niektorými liekmi, ktoré ovplyvňujú CNS a sú metabolizované predovšetkým CYP 2D6, napr. antidepresíva ako dezipramín, klomipramín a nortriptylín alebo antipsychotiká ako risperidón, tioridazín a haloperidol. Môže byť potrebná úprava dávkovania.

Súbežné podávanie s dezipramínom alebo metoprololom malo v oboch prípadoch za následok dvojnásobné zvýšenie plazmatických hladín týchto dvoch substrátov CYP 2D6.

V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že escitalopram môže spôsobiť tiež slabú inhibíciu CYP 2C19. Pri súbežnom používaní liekov, ktoré sú metabolizované CYP 2C19, sa odporúča opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje týkajúce sa gravidných žien vystavených účinku escitalopramu. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Escitalopram Accord filmom obalené tablety sa nemajú užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a len po dôkladnom zvážení pomeru rizika a prínosu.

Ak matka pokračovala v užívaní Escitalopramu Accord filmom obalených tabliet v neskorších štádiách gravidity, hlavne v treťom trimestri, je potrebné sledovať novorodenca. Je potrebné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu užívania počas gravidity.

U novorodencov matiek, ktoré používali SSRI/SNRI v neskorších štádiách gravidity, sa môžu objaviť nasledujúce symptómy: respiračná tieseň, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, nestabilita telesnej teploty, problémy s kŕmením, vracanie, hypoglykémia, hypertónia, hypotónia, hyperreflexia, tremor, nervozita, podráždenosť, letargia, neustály plač, ospalosť a ťažkosti so spánkom. Tieto symptómy môžu byť spôsobené buď sérotonínergickými účinkami alebo sú to symptómy z vysadenia. Vo väčšine prípadov sa komplikácie objavia okamžite alebo v krátkom čase (< 24 hodín) po pôrode.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne 5 prípadov na 1 000 tehotenstiev. V bežnej populácii sa vyskytujú 1 až 2 prípady PPHN na 1 000 tehotenstiev.

Údaje z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko (menej ako dvojnásobné) popôrodného krvácania po vystavení SSRI/SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom (pozri časti 4.4, 4.8).

Dojčenie

Predpokladá sa, že escitalopram sa vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa počas liečby neodporúča dojčiť.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách ukázali, že citalopram môže ovplyvniť kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Spontánne hlásenia pri niektorých SSRI ukázali, že vplyv na kvalitu spermií je reverzibilný. Vplyv na fertilitu u ľudí nebol doteraz pozorovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hoci sa preukázalo, že escitalopram nemá žiadny vplyv na intelektové schopnosti ani psychomotorický výkon, každá psychoaktívna látka môže ovplyvniť úsudok alebo schopnosti. Pacientov je potrebné upozorniť na potenciálne riziko ovplyvnenia ich schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytujú počas prvého alebo druhého týždňa liečby a zvyčajne sa ich intenzita a frekvencia s pokračujúcou liečbou znižuje.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky známe pre SSRI a taktiež hlásené pri escitaloprame v placebom kontrolovaných klinických štúdiách alebo ako spontánne hlásenia po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu.

Frekvencie sú prevzaté z klinických štúdií; nie sú upravené vzhľadom k placebo. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$), alebo neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	nedostatočná sekrécia ADH
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla, zvýšená telesná hmotnosť
	Menej časté	znížená telesná hmotnosť
	Neznáme	hyponatrémia, anorexia ²
Psychické poruchy	Časté	úzkosť, nepokoj, abnormálne sny ženy a muži: pokles libida ženy: anorgazmia
	Menej časté	bruxizmus, agitácia, nervozita, panický záchvat, stav zmätenosti
	Zriedkavé	agresivita, depersonalizácia, halucinácie
	Neznáme	mánia, samovražedné myšlienky, samovražedné správanie ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	insomnia, somnolencia, závrat, parestézia, tremor
	Menej časté	poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Zriedkavé	sérotonínový syndróm
	Neznáme	dyskinéza, poruchy pohybu, kŕče, psychomotorický nepokoj/akatízia ²
Poruchy oka	Menej časté	mydriáza, poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	tachykardia
	Zriedkavé	bradykardia
	Neznáme	predĺženie QT na elektrokardiograme, ventrikulárna arytmia vrátane <i>torsades de pointes</i>
Poruchy ciev	Neznáme	ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	sínusitída, zívanie
	Menej časté	epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nauzea
	Časté	hnačka, zápcha, vracanie, sucho v ústach
	Menej časté	gastrointestinálne hemorágie (vrátane rektálnej hemorágie)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	hepatitída, abnormálne výsledky funkčných pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	zvýšené potenie
	Menej časté	urtikária, alopecia, vyrážka, pruritus
	Neznáme	ekchymóza, angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	muži: porucha ejakulácie, impotencia
	Menej časté	ženy: metrorágia, menorágia

	Neznáme	galaktorea muži: priapizmus popôrodné krvácanie ³
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	únava, pyrexia
	Menej časté	edém

¹ Prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania boli hlásené počas liečby escitalopramom alebo v krátkom čase po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

² Tieto udalosti boli hlásené pre liekovú triedu SSRI.

³ Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).

Predĺženie QT intervalu

Počas obdobia po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu a ventrikulárnej arytmie vrátane *torsades de pointes* prevažne u pacientov ženského pohlavia, pacientov s hypokaliémiou alebo s už existujúcim predĺžením QT intervalu alebo iným ochorením srdca (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Skupinové účinky

Epidemiologické štúdie vykonané hlavne na pacientoch vo veku 50 rokov a starších poukázali na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva (TCA). Mechanizmus vedúci k tomuto riziku nie je známy.

Symptómy z vysadenia pozorované pri ukončovaní liečby

Ukončenie liečby so SSRI/SNRI (obzvlášť, ak je náhle) často vedie k symptómom z vysadenia. Závrat, poruchy zmyslového vnímania (vrátane parestázie a pocitu elektrických šokov), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emocionálna nestabilita, podráždenosť a poruchy videnia sú najčastejšie hlásené reakcie. Tieto udalosti sú zvyčajne mierne až stredne závažné a majú obmedzený priebeh; avšak u niektorých pacientov môžu mať závažný a/alebo dlhodobejší priebeh. Preto, ak už liečba escitalopramom nie je viac potrebná, odporúča sa postupné vysadzovanie lieku postupným znižovaním dávky (pozri časť 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Toxicita

Klinické údaje o predávkovaní escitalopramom sú obmedzené a v mnohých prípadoch zahŕňajú súbežné predávkovanie inými liekmi. Vo väčšine prípadov boli hlásené len mierne alebo žiadne symptómy. Fatálne prípady predávkovania samotným escitalopramom boli hlásené zriedkavo; vo väčšine prípadov išlo o súbežné predávkovanie s inými liekmi. Užitie dávok medzi 400 mg a 800 mg samotného escitalopramu bolo bez akýchkoľvek závažných symptómov.

Symptómy

Symptómy pozorované v hlásených prípadoch predávkovania escitalopramom zahŕňajú hlavne symptómy týkajúce sa centrálného nervového systému (pohybujúce sa od závratu, tremoru a agitácie po zriedkavé prípady sérotonínového syndrómu, kŕčov a kómy), gastrointestinálneho systému (nauzea/vracanie) a kardiovaskulárneho systému (hypotenzia, tachykardia, predĺženie QT intervalu a arytmia) a poruchy rovnováhy elektrolytov/tekutín (hypokaliémia, hyponatriémia).

Liečba

Neexistuje špecifické antidotum. Zabezpečte a udržujte priechodné dýchacie cesty, zaistite adekvátnu oxygenáciu a respiračnú funkciu. Je potrebné zvážiť výplach žalúdka a použitie aktívneho uhlia. Výplach žalúdka sa má urobiť čo najskôr po perorálnom užití. Odporúča sa monitorovanie srdcových a vitálnych funkcií súbežne so všeobecnými symptomatickými podpornými opatreniami. V prípade predávkovania u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca/bradyarytmiou, u pacientov užívajúcimi súbežne lieky, ktoré predlžujú QT interval alebo u pacientov so zmeneným metabolizmom, napr. v dôsledku poškodenia pečene, sa odporúča EKG sledovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepressíva, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu

ATC kód: N06AB10

Mechanizmus účinku

Escitalopram je selektívny inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (5-HT) s vysokou afinitou k primárnemu väzbovému miestu. Tiež sa viaže na alosterické miesto na sérotonínovom transportéri, s 1 000-násobne nižšou afinitou.

Escitalopram má len nízku alebo žiadnu afinitu voči viacerým receptorom, vrátane 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D_{1A} D₂ receptorov, α_1 -, α_2 -, β -adrenoreceptorov, histamínových H₁, muskarínových cholinergických, benzodiazepínových a opioidných receptorov.

Inhibícia spätného vychytávania 5-HT je jediným pravdepodobným mechanizmom účinku, ktorý vysvetľuje farmakologické a klinické účinky escitalopramu.

Farmakodynamické účinky:

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií EKG so zdravými osobami bola zmena QTc (meraná s korekciou podľa Fridericia) oproti východiskovej hodnote 4,3 ms (90 % IS: 2,2; 6,4) pri dávke 10 mg/deň a 10,7 ms (90 % IS: 8,6; 12,8) pri supratherapeutickej dávke 30 mg/deň (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

Klinická účinnosť

Epizódy veľkej depresie

Zistilo sa, že escitalopram je účinný pri akútnej liečbe epizód veľkej depresie v troch zo štyroch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, krátkodobých (8-týždňových) štúdiách. V dlhodobej štúdií zameranej na prevenciu relapsu bolo 274 pacientov, ktorí v úvodnej 8-týždňovej nezaslepenej fáze liečby odpovedali na liečbu escitalopramom v dávkach 10 alebo 20 mg/deň, bolo počas 36 týždňov randomizovaných na pokračovanie v liečbe escitalopramom s rovnakou dávkou alebo im bolo podávané placebo. V tejto štúdií sa u pacientov, ktorí naďalej dostávali escitalopram, zaznamenal významne dlhší čas do relapsu počas nasledujúcich 36 týždňov v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo.

Sociálna úzkostná porucha

Escitalopram bol účinný pri sociálnej úzkosti v troch krátkodobých (12 týždňových) štúdiách ako aj v 6 mesačnej štúdií zameranej na prevenciu relapsu u pacientov odpovedajúcich na liečbu. V 24-týždňovej štúdií na stanovenie dávky bola potvrdená účinnosť dávok 5 mg, 10 mg a 20 mg escitalopramu.

Generalizovaná úzkostná porucha

Escitalopram v dávkach 10 a 20 mg/deň bol účinný v štyroch zo štyroch placebom kontrolovaných štúdiách.

V súhrnných údajoch z troch štúdií s podobným dizajnom, ktoré zahŕňali 421 pacientov liečených escitalopramom a 419 pacientov, ktorí dostávali placebo bolo 47,5% a 28,9% pacientov, ktorí odpovedali na liečbu v uvedenom poradí a do remisie sa dostalo 37,1 % pacientov na escitaloprame voči 20,8 % pacientom, ktorým bolo podávané placebo. Pretrvávajúci účinok sa pozoroval od 1. týždňa.

Udržanie účinnosti escitalopramu v dávke 20 mg/deň sa preukázalo v 24- až 76-týždňovej, randomizovanej štúdií zameranej na udržanie účinnosti u 373 pacientov, ktorí odpovedali na liečbu počas úvodnej 12-týždňovej nezaslepanej liečby.

Obsedantno-kompulzívna porucha

V randomizovanej, dvojito zaslepanej, klinickej štúdií sa celkové skóre Y-BOCS pri escitaloprame v dávke 20 mg/deň oddelilo od skóre pacientov dostávajúcich placebo po 12 týždňoch. Po 24 týždňoch boli obe dávky escitalopramu 10 a 20 mg/deň účinnejšie v porovnaní s placebom.

Prevenia relapsu sa preukázala pri dávkach 10 a 20 mg/deň escitalopramu u pacientov, ktorí odpovedali na escitalopram v nezaslepanej 16-týždňovej perióde a ktorí vstúpili do 24-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia je takmer úplná a nezávislá od príjmu potravy. (Priemerný čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (priemerné T_{max}) je 4 hodiny po opakovaných dávkach). Podobne ako pri racemickom citaloprame sa predpokladá, že absolútna biologická dostupnosť escitalopramu je približne 80%.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem ($V_{d,\beta}/F$) po perorálnom podaní je približne 12 až 26 l/kg. Väzba na plazmatické proteíny je nižšia ako 80% pre escitalopram a pre jeho hlavné metabolity.

Biotransformácia

Escitalopram sa metabolizuje v pečeni na demetylované a didemetylované metabolity. Obidva sú farmakologicky aktívne. Alternatívne môže dôjsť k oxidácii dusíka, čím vznikne N-oxidový metabolit. Materská látka aj metabolity sa čiastočne vylučujú vo forme glukuronidov. Po opakovanom podaní sú priemerné koncentrácie demetylovaného metabolitu zvyčajne 28 – 31% a didemetylovaného metabolitu < 5% koncentrácie escitalopramu. Biotransformácia escitalopramu na demetylovaný metabolit je sprostredkovaná hlavne enzýmom CYP 2C19. Do určitej miery sa môžu podieľať aj enzýmy CYP 3A4 a CYP 2D6.

Eliminácia

Eliminačný polčas ($t_{1/2\beta}$) po opakovanom podaní je približne 30 hodín a perorálny plazmatický klírens (Cl_{oral}) je približne 0,6 l/min. Hlavné metabolity majú významne dlhší eliminačný polčas. Predpokladá sa, že escitalopram a hlavné metabolity sa eliminujú tak hepatálnou (metabolickou), ako aj renálnou cestou, pričom väčšia časť dávky sa vylučuje močom vo forme metabolitov.

Linearita

Farmakokinetika je lineárna. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu približne za 1 týždeň. Priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave 50 nmol/l (rozsah od 20 do 125 nmol/l) sa dosiahnu pri dennej dávke 10 mg.

Starší pacienti (> 65 rokov)

Zdá sa, že escitalopram sa eliminuje u starších pacientov pomalšie v porovnaní s mladšími pacientmi. Systémová expozícia (AUC) je u starších pacientov približne o 50% vyššia v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi (pozri časť 4.2).

Znížená funkcia pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (kritérium A a B podľa Childa a Pugh) je eliminačný polčas escitalopramu približne dvakrát dlhší a expozícia približne o 60% vyššia ako u jedincov s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Znížená funkcia obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek (CL_{CR} 10 – 53 ml/min) sa pri racemickom citaloprame pozoroval dlhší eliminačný polčas a malé zvýšenie expozície. Plazmatické koncentrácie metabolitov sa nesledovali, ale môžu byť zvýšené (pozri časť 4.2).

Polymorfizmus

Pozorovalo sa, že slabí metabolizéri vo vzťahu k CYP 2C19 mali dvojnásobne vyššiu plazmatickú koncentráciu escitalopramu ako silní metabolizéri. U slabých metabolizérov vzhľadom na CYP 2D6 sa nepozorovala žiadna významná zmena v expozícii (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na to, že premostňujúce toxikokinetické a toxikologické štúdie s escitalopramom a citalopramom na potkanoch preukázali podobný profil, neuskutočnila sa kompletná séria obvyklých predklinických štúdií s escitalopramom. Z tohto dôvodu všetky informácie o citaloprame môžu byť extrapolované na escitalopram.

V porovnávacích toxikologických štúdiách na potkanoch escitalopram a citalopram spôsobovali kardiotoxicitu vrátane kongestívneho srdcového zlyhávania po niekoľkotýždňovej liečbe pri použití dávkovania, ktoré spôsobovalo celkovú toxicitu. Zdá sa, že kardiotoxicita korelovala viac s maximálnou plazmatickou koncentráciou ako so systémovou expozíciou (AUC). Pri maximálnych plazmatických koncentráciách 8-krát vyšších, ako sa dosahujú v klinickej praxi, neboli zaznamenané žiadne toxické účinky, pričom AUC pre escitalopram bola len 3- až 4-krát vyššia, ako je expozícia dosahovaná v klinickej praxi. Hodnoty AUC pre S-enantiomér citalopramu boli 6- až 7-krát vyššie, ako je expozícia dosiahnutá v klinickej praxi. Tieto zistenia pravdepodobne súvisia so zvýšeným vplyvom na biogénne amíny, čo je však až druhotné vo vzťahu k primárnemu farmakologickému účinku, ktorý má za následok hemodynamické účinky (zníženie koronárneho prietoku) a ischémiu. Presný mechanizmus kardiotoxicity u potkanov však nie je známy. Klinické skúsenosti s citalopramom a skúsenosti z klinickej štúdie s escitalopramom nenaznačujú, že by tieto zistenia mali klinický význam.

Po dlhodobom podávaní escitalopramu a citalopramu potkanom bol pozorovaný zvýšený obsah fosfolipidov v niektorých tkanivách, napr. v pľúcach, v nadsemenníkoch a v pečeni. Tieto nálezy v nadsemenníkoch a v pečeni boli pozorované pri expozíciách podobných ako u ľudí. Po skončení liečby je tento účinok reverzibilný. V súvislosti s mnohými kationickými amfifilickými liekmi sa u zvierat pozorovala kumulácia fosfolipidov (fosfolipidóza). Nie je známe, či má tento jav významný význam pre ľudí.

V toxikologickej štúdií zameranej na sledovanie vplyvu na vývoj plodu u potkanov boli pozorované embryotoxické účinky (znížená hmotnosť plodu a reverzibilné oneskorenie osifikácie) pri expozícii, ktorej hodnoty AUC boli vyššie ako je expozícia dosahovaná pri klinickom použití. Nebol zaznamenaný zvýšený výskyt malformácií. V prenatálnych a postnatálnych štúdiách sa preukázalo znížené prežívanie v období laktácie pri expozícii, ktorej hodnoty AUC boli vyššie ako je expozícia pri použití v klinickej praxi.

Údaje zo štúdií na zvieratách ukázali, že citalopram spôsobuje zníženie indexu fertility a gravidity, pokles počtu zahniezdení vajíčka a abnormality spermií pri expozícii podstatne vyššej ako u ľudí. K dispozícii nie sú žiadne súvisiace údaje s escitalopramom zo štúdií na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (PH 101) (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
hypromelóza E-5 (E464)
mastenec (E553b)
bezdový koloidný oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety:

hypromelóza E-15 (E464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVdC-Al blistrové balenie pozostávajúce z priehľadnej PVC/PE/PVDC filmovej (250/25/90) a hliníkovej fólie (25 mikrónov).

Al-Al blistrové balenie pozostáva z krycej fólie, ktorá je z hrubej hliníkovej tvrdenej fólie zo zliatiny s matným povrchom a z tvarovanej za studena formovanej trvojvrstvovej laminovanej fólie.

HDPE balenie pozostáva z HDPE nepriehľadnej fľaše (40cc) s okrúhlym a širokým hrdlom s bielym nepriehľadným polypropylénovým tesniacim detským bezpečnostným uzáverom s indukčnou tesniacou vložkou.

Escitalopram Accord filmom obalené tablety sú dostupné v nasledovných veľkostiach balenia:

Blistrové balenia obsahujú:

- 14 tabliet (1 blister po 14)
- 28 tabliet (2 blistre po 14)
- 56 tabliet (4 blistre po 14)
- 98 tabliet (7 blistrov po 14)

HDPE fľaše po 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0328/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024