

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Miraklide 10 mg

Miraklide 20 mg

potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje escitalopramum 10 mg (ve formě escitaloprami oxalas).

Jedna tableta obsahuje escitalopramum 20 mg (ve formě escitaloprami oxalas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Miraklide 10 mg: Bílé, oválné, potahované tablety na jedné straně s vyraženým „E9CM“ a na druhé straně s rýhou a vyraženým číslem „10“ (jedno číslo na každé straně půlicí rýhy).

Miraklide 20 mg: Bílé, oválné, potahované tablety na jedné straně s vyraženým „E9CM“ a na druhé straně s rýhou a vyraženým číslem „20“ (jedno číslo na každé straně půlicí rýhy).

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba těžkých depresivních epizod.

Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez agorafobie.

Léčba sociální úzkostné poruchy (sociální fobie).

Léčba generalizované úzkostné poruchy.

Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Bezpečnost denních dávek vyšších než 20 mg nebyla prokázána.

##### Těžké depresivní epizody

Obvyklé dávkování je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odezvě pacienta lze dávku zvýšit maximálně na 20 mg denně.

Pro dosažení odezvy na antidepresivum jsou obvykle zapotřebí dva až čtyři týdny. Po úpravě příznaků je pro upevnění odezvy třeba v léčbě pokračovat minimálně dalších šest měsíců.

### Panická porucha s agorafobií nebo bez agorafobie

V prvním týdnu se doporučuje nasadit počáteční dávku 5 mg a tu následně zvýšit na 10 mg denně. V závislosti na individuální odezvě pacienta je možné dávku dále zvyšovat, maximálně na 20 mg denně.

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

### Sociální úzkostná porucha

Obvyklé dávkování je 10 mg jednou denně. Pro dosažení úlevy od příznaků jsou obvykle zapotřebí dva až čtyři týdny. Dávku lze následně a v závislosti na individuální odezvě pacienta snížit na 5 mg nebo zvýšit maximálně na 20 mg denně.

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem, pro upevnění odezvy se doporučuje léčba trvající 12 týdnů. Dlouhodobá léčba pacientů s odezvou byla studována šest měsíců a v individuálních případech ji lze zvážit za účelem prevence recidivy. Přínosy léčby je třeba pravidelně přehodnocovat.

Sociální úzkostná porucha je přesně vymezené diagnostické označení specifické poruchy, která by se neměla zaměňovat za nadměrnou plachost. Farmakoterapie je indikována pouze v případě, že porucha významně narušuje pracovní a sociální aktivity.

Místo, které tato léčba zaujímá v porovnání s kognitivně behaviorální terapií, nebylo posuzováno. Farmakoterapie je součástí celkové terapeutické strategie.

### Generalizovaná úzkostná porucha

Počáteční dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odezvě pacienta lze dávku zvýšit maximálně na 20 mg denně.

Dlouhodobá léčba pacientů s odezvou byla studována po dobu minimálně šest měsíců u pacientů, kteří užívali dávku 20 mg/den. Přínosy léčby a dávkování je třeba v pravidelných intervalech opakovaně kontrolovat (viz bod 5.1).

### Obsedantně-kompulzivní porucha

Počáteční dávka je 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální odezvě pacienta lze dávku zvýšit maximálně na 20 mg denně.

Vzhledem k tomu, že OCD je chronické onemocnění, měli by být pacienti léčeni dostatečně dlouho, aby bylo zajištěno, že se u nich již nevyskytují žádné příznaky onemocnění.

Přínosy léčby a dávkování je třeba pravidelně přehodnocovat (viz bod 5.1).

### Starší pacienti (věk > 65 let)

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

Účinnost escitalopramu na sociální úzkostnou poruchu u starších pacientů nebyla studována.

### Děti a dospívající (věk < 18 let)

Escitalopram se nemá používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let (viz bod 4.4).

### Snížená funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávkování upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CLCR nižší než 30 ml/min) se doporučuje postupovat opatrně (viz bod 5.2).

### Snížená funkce jater

U pacientů s mírně nebo středně závažnou poruchou funkce jater se pro první dva týdny léčby doporučuje počáteční dávka 5 mg denně. V závislosti na individuální odezvě pacienta lze dávku zvýšit na 10 mg denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater se doporučuje postupovat obezřetně a mimořádně opatrně dávku titrovat (viz bod 5.2).

### Pacienti špatně metabolizující pomocí enzymu CYP2C19

U pacientů, kteří špatně metabolizují pomocí CYP2C19, se pro první dva týdny léčby doporučuje počáteční dávka 5 mg denně. V závislosti na individuální odezvě pacienta lze dávku zvýšit na 10 mg denně (viz bod 5.2).

### Příznaky doprovázející vysazení léčby

Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při vysazování léčby escitalopramem je třeba dávku postupně snižovat v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). V případě, že se po snížení dávky nebo vysazení léčby objeví nesnesitelné příznaky, lze zvážit opakované nasazení dříve předepsané dávky. Poté může lékař dávku opět snižovat, ovšem pomaleji.

### Způsob podání

Escitalopram se podává jednou denně a lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla.

## **4.3 Kontraindikace**

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

Souběžná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) je kontraindikována z důvodu rizika serotoninového syndromu vyznačujícího se agitovaností, třesem, hypertermií apod. (viz bod 4.5).

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

Escitalopram je kontraindikován u pacientů se známým prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu.

Escitalopram je kontraindikován současně s léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

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

Dále uvedená zvláštní upozornění a opatření se vztahují k terapeutické třídě přípravků SSRI (**S**elective **S**erotonin **R**e-uptake **I**nhibitors [selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu]).

### Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

Escitalopram není určen pro léčbu dětí a dospívajících mladších 18 let. V rámci klinických hodnocení u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem, bylo častěji pozorováno suicidální chování (pokusy o sebevraždu a myšlenky na sebevraždu) a hostilita (především agrese, vzdorovité chování a hněv). V případě, že na základě klinické potřeby bude přesto rozhodnuto o nasazení léčby, je nutno pečlivě sledovat, zda se u pacienta neobjeví suicidální příznaky. Dále u dětí a dospívajících nejsou k dispozici dlouhodobá bezpečnostní data o růstu, zrání a rozvoji kognitivních a behaviorálních funkcí.

### Paradoxní úzkost

U některých pacientů s panickou poruchou může na začátku léčby antidepresivy dojít k zesílení úzkostných příznaků. Tato paradoxní reakce při pokračující léčbě obvykle odezní do dvou týdnů. Pro snížení pravděpodobnosti anxiogenního účinku se doporučuje nízká počáteční dávka (viz bod 4.2).

### Záchvaty

V případě, že se u pacienta poprvé objeví záchvaty nebo dojde-li k nárůstu jejich četnosti (u pacientů s dřívější diagnózou epilepsie), je třeba escitalopram vysadit. Přípravky SSRI by se neměly nasazovat pacientům s nestabilní epilepsií a pacienty s kontrolovanou epilepsií je třeba pečlivě sledovat.

### Mánie

Přípravky SSRI je třeba používat opatrně u pacientů s výskytem mánie / hypománie v anamnéze. Tyto přípravky je třeba vysadit v případě, že u pacienta dojde k nástupu manické fáze.

### Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba přípravkem SSRI měnit kontrolu glykemie (hypoglykemie nebo hyperglykemie). Může být nutné upravit dávkování inzulínu anebo perorálních antidiabetik.

### Sebevražda / suicidální myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškozováním a sebevraždou (suicidální příhody). Toto riziko přetrvává až do významné remise. Vzhledem k tomu, že během prvních několika týdnů léčby nebo i déle nemusí dojít ke zlepšení, je třeba pacienty pečlivě sledovat, dokud u nich k takovému zlepšení nedojde. Podle obecných klinických zkušeností se může riziko sebevraždy v raných fázích uzdravování zvyšovat.

Se zvýšeným rizikem suicidálních příhod mohou být spojené také jiné psychiatrické poruchy, pro jejichž léčbu se escitalopram předepisuje. Při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami je tudíž nutno dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s těžkou depresivní poruchou.

U pacientů se suicidálními příhodami v anamnéze nebo u pacientů vykazujících významný stupeň suicidálního myšlení před zahájením léčby je známo, že jsou vystaveni vyššímu riziku suicidálních myšlenek nebo pokusů o sebevraždu. Tito pacienti by tudíž měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza klinických hodnocení kontrolovaných placebem, která se zabývala používáním antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami, ukázala, že existuje zvýšené riziko suicidálního chování u pacientů mladších 25 let užívajících antidepresiva v porovnání s těmi, kteří užívají placebo. Léková terapie by měla být spojena s pečlivým dohledem nad pacienty, zejména pacienty s vysokým rizikem, a to především v rané fázi léčby a po změnách dávkování.

Pacienty (a osoby o ně pečující) je třeba upozornit na nutnost sledování, zda nedochází ke klinickému zhoršení, k suicidálnímu chování či myšlení nebo zda se neobjevují neobvyklé změny chování, a dále na to, že pokud se takové příznaky objeví, je třeba ihned vyhledat lékařskou pomoc.

### Akatizie / psychomotorický neklid

Užívání přípravků SSRI / SNRI bývá spojováno s rozvojem akatizie, pro kterou je charakteristický subjektivně nepříjemný nebo obavy budící neklid a potřeba častého pohybu, doprovázená neschopností v klidu sedět nebo stát. Největší pravděpodobnost těchto stavů je během prvních několika týdnů léčby. U pacientů, u nichž se tyto příznaky objeví, může být zvýšení dávky škodlivé.

### Hyponatrémie

Ve spojení s užíváním přípravků SSRI byla vzácně hlášena hyponatrémie, která je pravděpodobně způsobována nepřiměřeným vylučováním antidiuretického hormonu (SIADH). Tento stav se obecně upraví po vysazení léčby. Je nutno postupovat opatrně u rizikových pacientů, jako jsou starší pacienti

nebo pacienti s cirhózou jater, nebo v případech, kdy se léčba kombinuje s jinými přípravky, které mohou způsobit hyponatrémii.

### Hemoragie

V souvislosti s přípravky SSRI byly hlášeny případy abnormalit kožního krvácení, jako jsou ekchymózy a purpura. Doporučuje se postupovat opatrně u pacientů užívajících SSRI, zejména při současném užívání perorálních antikoagulancií, a dále léčivých přípravků, o nichž je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), tiklopidin a dipyridamol), a dále u pacientů se známou tendencí ke krvácení.

### ECT (elektrokonvulzivní terapie)

O současném podávání SSRI a ECT existují omezené klinické zkušenosti, je tudíž třeba postupovat s opatrností.

### Serotoninový syndrom

Opatrnost se doporučuje, je-li escitalopram užíván současně s léčivými přípravky, jež vykazují serotonergní účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol a tryptofan.

Serotoninový syndrom byl ve vzácných případech hlášen u pacientů užívajících přípravky SSRI souběžně se serotonergními léčivými přípravky. Na rozvoj tohoto stavu může ukazovat kombinace určitých příznaků, jako je agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie. Pokud se tyto příznaky objeví, je třeba léčbu SSRI a serotonergní léčivý přípravek ihned vysadit a zahájit symptomatickou léčbu.

### Třezalka tečkovaná

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

### Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby

Příznaky doprovázející vysazení léčby jsou časté, zejména byla-li léčba vysazena náhle (viz bod 4.8). V rámci klinických hodnocení se nežádoucí příhody pozorované při vysazení léčby objevovaly zhruba u 25 % pacientů léčených escitalopramem a u 15 % pacientů užívajících placebo.

Riziko příznaků doprovázejících vysazení léčby může záviset na několika faktorech, které zahrnují délku a dávkování léčby, a dále rychlost snižování dávky. Mezi nejčastěji hlášené reakce patří závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestézie a pocity elektrických výbojů), poruchy spánku (zahrnující nespavost a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nevolnost anebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční nestabilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto příznaky jsou obecně mírné až střední intenzity, u některých pacientů může být ovšem jejich intenzita vysoká.

Tyto příznaky obvykle nastupují během prvních několika dnů po vysazení léčby, nicméně velmi vzácně byly takové příznaky hlášeny u pacientů, kteří zapomněli užít dávku přípravku.

Obecně tyto příznaky obvykle do dvou týdnů spontánně vymizí, i když u některých osob může být tato doba delší (dva až tři měsíce nebo déle). Z tohoto důvodu se doporučuje při vysazování léčby dávku escitalopramu postupně, v průběhu několika týdnů nebo měsíců, snižovat, v souladu s potřebami pacienta (viz odstavec „Příznaky doprovázející vysazení léčby“, bod 4.2).

### Ischemická choroba srdeční

Z důvodu omezených klinických zkušeností se doporučuje postupovat u pacientů s ischemickou chorobou srdeční s opatrností (viz bod 5.3).

### Prodloužení QT intervalu

Bylo zjištěno, že escitalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes s hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz bod 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

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

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako hypokalémie a hypomagnezémie zvyšují riziko maligních arytmií a měly by být upraveny před zahájením léčby escitalopramem.

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

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

#### Glaukom s uzavřeným úhlem

SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost zornice a vést k mydriáze. Tento mydriatický účinek může zúžit oční komorový úhel, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem, zvláště u predisponovaných pacientů. Escitalopram je proto nutné používat s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

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

#### ***Farmakodynamické interakce***

##### Kontraindikované kombinace:

##### *Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO*

Případy závažných reakcí byly hlášeny u pacientů užívajících přípravky SSRI v kombinaci s neselektivním ireverzibilním inhibitorem monoaminoxidázy (MAO), a dále u pacientů, kteří nedávno vysadili přípravek SSRI a zahájili léčbu IMAO (viz bod 4.3). V některých případech došlo u pacienta k rozvoji serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je kontraindikován v kombinaci s neselektivními ireverzibilními IMAO. Léčbu escitalopramem lze zahájit 14 dnů po vysazení léčby ireverzibilními IMAO. Po vysazení escitalopramu by před zahájením léčby neselektivním ireverzibilním IMAO mělo uběhnout alespoň sedm dnů.

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

Vzhledem k riziku serotoninového syndromu je kombinace escitalopramu s inhibitorem MAO-A, jako je moklobemid, kontraindikována (viz bod 4.3). V případě, že bude užívání této kombinace nezbytné, je třeba léčbu zahájit minimální doporučenou dávkou a pacienta sledovat se zvýšenou opatrností.

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

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a pacientům užívajícím escitalopram by se neměl podávat. V případě, že bude užívání této kombinace nezbytné, je třeba léčbu zahájit minimální doporučenou dávkou a pacienta pečlivě sledovat (viz bod 4.3).

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

V kombinaci se selegilinem (ireverzibilní inhibitor MAO-B) je třeba opatrnost vzhledem k riziku rozvoje serotoninového syndromu. Selegilin v dávkách do 10 mg/den lze bezpečně podávat spolu s racemickým citalopramem.

#### *Prodloužení QT intervalu*

Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi escitalopramem a jinými léčivými přípravky, které prodloužují QT interval, nebyly provedeny. Aditivní účinek escitalopramu a těchto léčivých přípravků nelze vyloučit. Proto je současné podávání escitalopramu a léčivých přípravků, které prodloužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (např. fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin) kontraindikováno.

#### Kombinace, které si vyžadují opatření pro použití:

##### *Serotonergní léčivé přípravky*

Současné užívání se serotonergními léčivými přípravky (např. tramadol, sumatriptan a jiné triptany) může vést k rozvoji serotoninového syndromu.

##### *Léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik záchvatů*

Přípravky SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Při souběžném užívání jiných léčivých přípravků, které mohou snižovat práh záchvatů (např. antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanthy a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol), se doporučuje opatrnost.

##### *Lithium, tryptofan*

V případě užívání SSRI společně s lithiem nebo tryptofanem byly hlášeny zesílené účinky, z tohoto důvodu je při současném užívání SSRI spolu s těmito léčivými přípravky třeba postupovat s opatrností.

##### *Třezalka tečkovaná*

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

##### *Hemoragie*

Je-li escitalopram užíván v kombinaci s perorálními antikoagulancii, může docházet ke změnám účinků antikoagulancií. Při zahájení nebo vysazení léčby escitalopramem je třeba u pacientů užívajících perorální antikoagulancia pozorně sledovat koagulaci (viz bod 4.4).

Souběžné užívání nesteroidních antirevmatik (NSAID) může vést ke zvýšeným sklonům ke krvácivým stavům (viz bod 4.4).

##### *Alkohol*

Nepředpokládá se, že by mezi escitalopramem a alkoholem docházelo k farmakodynamickým nebo farmakokinetickým interakcím. Nicméně stejně jako v případě jiných psychotropních léčivých přípravků se kombinace s alkoholem nedoporučuje.

##### *Léčivé přípravky vyvolávající hypokalémii/hypomagnezémii*

Při souběžném použití léčivých přípravků způsobujících hypokalémii/hypomagnezémii je nutná opatrnost, protože tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

## **Farmakokinetické interakce**

### Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Mediátorem metabolismu escitalopramu je převážně CYP2C19. K jeho metabolismu mohou přispívat také CYP3A4 a CYP2D6, i když v menší míře. Částečným katalyzátorem metabolismu hlavního metabolitu S-DCT (demetylovaný escitalopram) je podle všeho CYP2D6.

Současné podávání escitalopramu a omeprazolu 30 mg jednou denně (inhibitor CYP2C19) vedlo ke střednímu (zhruba 50%) nárůstu koncentrací escitalopramu v plazmě.

Současné podávání escitalopramu s cimetidinem 400 mg dvakrát denně (středně silný enzymatický inhibitor) vedlo k mírnému (přibližně 70%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu. Při podávání escitalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Může být nutné upravení dávky.

Při současném podávání inhibitorů CYP2C19 (např. omeprazolu, esomeprazolu, fluvoxaminu, lansoprazolu, tiklopidinu) nebo cimetidinu je tudíž třeba postupovat s opatrností. Na základě sledování vedlejších účinků v průběhu souběžné léčby může být nutné dávku escitalopramu snížit.

### Účinek escitalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Escitalopram je inhibitor enzymu CYP2D6. Při současném podávání escitalopramu s léčivými přípravky, které se metabolizují převážně působením tohoto enzymu a které vykazují úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon a metoprolol (při léčbě srdečního selhání), nebo s některými léčivými přípravky působícími na CNS, které se metabolizují převážně působením CYP2D6, např. antidepresiva jako desipramin, klomipramin a nortriptylin, nebo antipsychotika jako risperidon, thioridazin a haloperidol, se doporučuje postupovat s opatrností. Může být nutné upravit dávkování.

Společné podávání desipraminu nebo metoprololu vedlo v obou případech k dvojnásobnému nárůstu hladin těchto dvou substrátů CYP2D6 v plazmě.

Na základě studií *in vitro* bylo prokázáno, že escitalopram může rovněž způsobovat slabou inhibici CYP2C19. Při současném užívání léčivých přípravků, které se metabolizují působením CYP2C19, se doporučuje opatrnost.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Pokud jde o expozici během těhotenství, jsou pro escitalopram k dispozici pouze omezená klinická data.

V rámci studií reprodukční toxicity escitalopramu u potkanů byly pozorovány embryo-fetotoxické účinky, nikoliv ale zvýšený výskyt malformací (viz bod 5.3). Escitalopram by se neměl užívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné, a pouze na základě pečlivého posouzení rizika / přínosu.

V případě, že matka escitalopram užívá až do pozdějších stádií těhotenství, zejména během třetího trimestru, je třeba novorozence sledovat. Během těhotenství je třeba se vyvarovat náhlého vysazení léčby.

V případech, kdy matky užívají SSRI / SNRI během pozdějších fází těhotenství, mohou se u novorozenců vyskytnout tyto příznaky: dechová tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty křečí, nestabilní teplota, obtíže s krmením, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, třes, nervozita, dráždivost, letargie, nepřetržitý pláč, spavost a potíže se spánkem. Tyto příznaky by mohly být způsobené buď serotonerními účinky nebo se může jednat o příznaky doprovázející vysazení léčby. Ve většině případů komplikace nastupují ihned nebo brzo (< 24 hodin) po porodu.



Na základě epidemiologických dat lze usuzovat, že užívání SSRI v těhotenství, zejména během pozdějšího stádia, může zvyšovat riziko perzistentní plicní hypertenze u novorozence (PPHN). Pozorované riziko bylo přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V celkové populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

#### Kojení

Předpokládá se, že se escitalopram vylučuje do mateřského mléka. Z tohoto důvodu se kojení během léčby nedoporučuje.

#### Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přestože bylo prokázáno, že escitalopram neovlivňuje duševní funkce ani psychomotorický výkon, každý psychoaktivní léčivý přípravek může narušovat úsudek nebo dovednosti. Pacienti by měli být upozorněni na možné riziko ovlivnění jejich schopnosti řídit automobil a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí reakce se vyskytují nejčastěji během prvního nebo druhého týdne léčby a při pokračující léčbě jejich intenzita i četnost obvykle klesají.

#### Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Také pro escitalopram byly hlášeny v rámci klinických hodnocení kontrolovaných placebem nebo jako spontánní příhody po uvedení na trh dále uvedené nežádoucí lékové reakce známé u SSRI, uspořádané podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu.

Údaje o četnostech byly převzaty z klinických hodnocení a nejsou korigované podle placeba. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Četnost výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Snižování tělesné hmotnosti
	Není známo	Hyponatrémie, anorexie <sup>1</sup>
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, abnormální sny

		Ženy i muži: pokles libida Ženy: anorgasmie
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, panické ataky, stav zmatenosti
	Vzácné	Agrese, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, suicidální myšlení, suicidální chování <sup>2</sup>
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Nespavost, spavost, závratě, parestezie, třes
	Méně časté	Porucha chuti, porucha spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, psychomotorický neklid/akatizie <sup>1</sup>
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Není známo	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Sinusitida, zívání
	Méně časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nevolnost
	Časté	Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Hemoragie do zažívacího ústrojí (včetně rektální hemoragie)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, abnormální jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní	Časté	Zvýšená potivost

tkáň	Méně časté	Kopřivka, alopecie, vyrážka, pruritus
	Není známo	Ekchymóza, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Muži: poruchy ejakulace, impotence
	Méně časté	Ženy: metroragie, menoragie
	Není známo	Galaktorea Muži: priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

<sup>1</sup> Tyto příhody byly hlášeny pro terapeutickou skupinu SSRI.

<sup>2</sup> Případy suicidálního myšlení a suicidálního chování byly hlášeny během léčby escitalopramem nebo časně po jejím vysazení (viz bod 4.4).

#### Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, především u žen s hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

#### Skupinové účinky

Na základě epidemiologických studií, které byly prováděny zejména u pacientů ve věku 50 let a starších, bylo ukázáno zvýšené riziko zlomenin kostí u pacientů užívajících SSRI a TCA.

Mechanismus, který toto riziko způsobuje, není znám.

#### Příznaky doprovázející vysazení léčby

Vysazení SSRI / SNRI (zejména byla-li léčba vysazena náhle) často vede k příznakům z vysazení. Mezi nejčastěji hlášené reakce patří závratě, smyslové poruchy (zahrnující parestezie a pocity elektrických výbojů), poruchy spánku (zahrnující nespavost a živé sny), agitovanost nebo úzkost, nevolnost anebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční nestabilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto příznaky jsou obecně mírné až střední intenzity a spontánně vymizí, u některých pacientů může být ovšem jejich intenzita vysoká a jejich výskyt může trvat déle. Proto se doporučuje postupné snižování dávky escitalopramu, až jeho podávání již nebude potřebné (viz body 4.2 a 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

## 4.9 Předávkování

### Toxicita

Klinická data o předávkování escitalopramem jsou omezená, v řadě případů se jednalo o současné předávkování jinými přípravky. Ve většině případů byly hlášeny mírné příznaky nebo žádné. Vzácně byly hlášeny fatální případy předávkování samotným escitalopramem, ve většině případů se jednalo o předávkování současně užívanými přípravky. Dávky samotného escitalopramu od 400 do 800 mg nebyly spojeny s žádnými závažnými příznaky.

### Příznaky

Příznaky hlášené při předávkování escitalopramem zahrnovaly převážně příznaky v oblasti centrální nervové soustavy (od závratí, třesu a agitovanosti, až po vzácné případy serotoninového syndromu, konvulzí a kómatu), zažívacího ústrojí (nevolnost / zvracení) a kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení QT intervalu a arytmie), a konečně zahrnovaly také stavy postihující rovnováhu elektrolytů / tekutin (hypokalémie, hyponatrémie).

### Léčba

Neexistuje žádný specifický protijed. V případě předávkování udržujte průchodné dýchací cesty, zajistěte adekvátní oxygenaci a dýchání. Je vhodné zvážit výplach žaludku a podání živočišného uhlí. Výplach žaludku by se měl provést co nejdříve po perorálním užití. Doporučuje se monitorování srdeční činnosti a vitálních funkcí, spolu s uplatněním obecných symptomatických podpůrných opatření.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepressiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

ATC kód: N06AB10

#### Mechanismus účinku

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

Escitalopram nevykazuje žádnou nebo jen nízkou afinitu k řadě receptorů včetně receptorů 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, dopaminových D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-adrenoceptorů, histaminových H<sub>1</sub>, muskarinových cholinergních, benzodiazepinových a opiátových receptorů.

Jediným pravděpodobným mechanismem účinku, který vysvětluje farmakologické a klinické účinky escitalopramu, je inhibice zpětného vychytávání 5-HT.

#### Farmakodynamické účinky

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna proti počáteční hodnotě QTc (měřená s korekcí dle Fridericia) 4,3 ms (90% CI: 2,2, 6,4) při dávce 10

mg/den a 10,7 ms (90 % CI: 8,6, 12,8) při supratherapeutické dávce 30 mg/den (viz bod 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

### Klinická účinnost

#### *Těžké depresivní epizody*

Na základě tří ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, krátkodobých (8 týdnů) studií bylo zjištěno, že escitalopram je účinný při akutní léčbě těžkých depresivních epizod. V rámci dlouhodobé studie prevence recidivy bylo 274 pacientů, kteří reagovali během počáteční, osmitýdenní, otevřené léčebné fáze na užívání escitalopramu v dávce 10 nebo 20 mg/den, randomizováno tak, že následujících 36 týdnů buď pokračovali v užívání stejné dávky escitalopramu nebo přešli na placebo. V této studii byla u pacientů, kteří pokračovali v užívání escitalopramu během zmíněných 36 týdnů zjištěna významně delší doba do recidivy v porovnání s pacienty, kteří užívali placebo.

#### *Sociální úzkostná porucha*

Escitalopram byl účinný při léčbě sociální úzkostné poruchy v rámci tří krátkodobých (12 týdnů) studií a u reagujících osob v rámci šestiměsíční studie prevence recidivy. V rámci studie pro stanovení dávky, která trvala 24 týdnů, byla prokázána účinnost escitalopramu v dávce 5, 10 a 20 mg.

#### *Generalizovaná úzkostná porucha*

Escitalopram v dávkách 10 a 20 mg/den byl účinný v rámci čtyř ze čtyř studií kontrolovaných placebem.

V rámci sebraných dat ze tří studií s podobným uspořádáním, které zahrnovaly 421 pacientů léčených escitalopramem a 419 pacientů léčených placebem, se vyskytovalo 47,5 %, resp. 28,9 % reagujících osob a 37,1 %, resp. 20,8 % pacientů relabujících. Přetrvávající účinek byl pozorován od prvního týdne.

Udržení účinnosti escitalopramu v dávce 20 mg/den bylo prokázáno na základě randomizované studie pro posouzení udržení účinnosti a o délce 24 až 76 týdnů, do níž bylo zahrnuto 373 pacientů, kteří reagovali na počáteční otevřenou léčbu o délce 12 týdnů.

#### *Obsedantně-kompulzivní porucha*

Na základě randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie došlo k oddělení escitalopramu v dávce 20 mg/den od placebo podle celkového skóre Y-BOCS po 12 týdnech. Po 24 týdnech byly obě dávky escitalopramu, 10 i 20 mg/den, účinnější než placebo.

Prevence recidivy byla prokázána pro escitalopram v dávce 10 a 20 mg/den u pacientů, kteří na tento přípravek reagovali v rámci 16týdenního, otevřeného období, a kteří nastoupili do randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fáze o délce 24 týdnů.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Přípravek se vstřebává téměř úplně a nezávisle na příjmu potravy. (Střední doba do dosažení maximální koncentrace (střední  $T_{max}$ ) je 4 hodiny po opakovaném podání.) Stejně jako v případě racemického citalopramu se předpokládá, že absolutní biologická dostupnost escitalopramu dosahuje zhruba 80 %.

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ( $V_d, \beta/F$ ) po perorálním podání je zhruba 12 až 26 l/kg. Escitalopram a jeho hlavní metabolity se váží na plazmatické bílkoviny z méně než 80 %.

### Biotransformace

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované a didemethylované metabolity. Obě tyto látky jsou farmakologicky aktivní. Případně může docházet k oxidaci, kdy vzniká metabolit N-oxid. Výchozí látka i metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po podání různých dávek jsou střední koncentrace demethylovaných a didemethylovaných metabolitů obvykle 28 – 31 %, resp. < 5 % než koncentrace escitalopramu. Mediátorem přeměny escitalopramu na demethylovaný metabolit je primárně CYP2C19. Je možný částečný podíl enzymů CYP3A4 a CYP2D6.

### Eliminace

Eliminační poločas ( $t_{1/2\beta}$ ) po opakovaném podání je zhruba 30 hodin a perorální plazmatická clearance (Cl<sub>oral</sub>) je přibližně 0,6 l/min. Hlavní metabolity vykazují významně delší poločas. Předpokládá se, že escitalopram a hlavní metabolity se odbourávají játry (metabolickou cestou) a ledvinami, přičemž většina dávky se vylučuje močí ve formě metabolitů.

### Linearita

Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatické hladiny je dosaženo během jednoho týdne. Při podávání denní dávky 10 mg dosahuje ustálená koncentrace průměrné hodnoty 50 nmol/l (s rozmezím 20 – 125 nmol/l).

### Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů se escitalopram v porovnání s mladšími odbourává pomaleji. Systémová expozice (AUC) je u starších osob v porovnání s mladými, zdravými dobrovolníky přibližně o 50 % vyšší (viz bod 4.2).

### Snížená funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A a B) byl poločas escitalopramu zhruba dvakrát tak dlouhý a expozice zhruba o 60 % vyšší než u pacientů s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

### Snížená funkce ledvin

V případě racemického citalopramu byl u pacientů se sníženou funkcí ledvin (CL<sub>cr</sub> 10 – 53 ml/min) pozorován delší poločas a mírný nárůst expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly studovány, mohou být ale zvýšené (viz bod 4.2).

### Polymorfismus

Bylo pozorováno, že u osob špatně metabolizujících pomocí enzymu CYP2C19 se vyskytuje dvakrát tak vysoká plazmatická koncentrace escitalopramu než u osob dobře metabolizujících. U osob špatně metabolizujících pomocí enzymu CYP2D6 nebyla zjištěna žádná významná změna expozice (viz bod 4.2).

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

Pro escitalopram nebyla provedena žádná kompletní běžná baterie předklinických studií, protože překlenovací toxikokinetické a toxikologické studie escitalopramu a citalopramu na potkanech vykazovaly podobný profil. Z tohoto důvodu lze všechny informace o citalopramu extrapolovat i na escitalopram.

V rámci komparativních toxikologických studií na potkanech způsoboval escitalopram i citalopram po léčbě o délce několika týdnů a při podávání dávek, které způsobovaly obecnou toxicitu, srdeční toxicitu zahrnující městnavé srdeční selhání. Kardiotoxicita podle všeho korelovala s maximálními plazmatickými koncentracemi a spíše než se systémovou expozicí (AUC). Maximální plazmatické koncentrace, které nevykazovaly žádný účinek, přesahovaly (osminásobně) dávky používané

v klinickém prostředí, zatímco hodnota AUC byla v případě escitalopramu pouze troj- až čtyřnásobně vyšší než expozice, které se dosahuje při klinickém použití. V případě citalopramu byly hodnoty AUC S-enantiomeru šesti- až sedminásobně vyšší než expozice, které se dosahuje při klinickém použití. Tato zjištění pravděpodobně souvisejí se zesíleným vlivem na biogenní aminy, tj. sekundárně vedle primárního farmakologického účinku dochází k hemodynamickým účinkům (snížení průtoku koronárními tepnami) a k ischemii. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů není ovšem jasný. Klinické zkušenosti s citalopramem a zkušenosti z klinických hodnocení escitalopramu neukazují na to, že by u těchto zjištění existovala klinická korelace.

Po dlouhodobější léčbě escitalopramem a citalopramem byl u potkanů v některých tkáních pozorován zvýšený obsah fosfolipidů, např. v plicích, nadvarlatelych a v játrech. Nálezy na nadvarlatelych a játrech byly pozorovány při hodnotách expozice srovnatelných jako u člověka. Tento účinek je po vysazení léčby reverzibilní. Hromadění fosfolipidů (fosfolipidóza) u zvířat bylo pozorováno v souvislosti s řadou kationtových amfifilních látek. Není známo, zda je tento jev nějakým způsobem významný pro člověka.

V rámci studie vývojové toxicity u potkanů byly pozorovány embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a reversibilní zpoždění osifikace) při expozicích, které přesahují expozici dosahovanou při klinickém použití, ve výši AUC. Nebyla pozorována žádná zvýšená četnost malformací. V rámci pre- a postnatálních studií byla zjištěna snížená míra přežití v období laktace, při hodnotách expozice, které přesahovaly expozici dosahovanou při klinickém použití (na základě AUC).

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

Pro escitalopram nejsou k dispozici žádná data ze studií na zvířatech týkající se této problematiky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mastek

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Hypromelosa

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E 171)

### **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 obsah balení**

Miraklide 10 mg: PVC/PE/PVdC/Al blistr, baleno ve vnější papírové krabičce; 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 nebo 100 tablet; jednodávkové balení – 200 x1 tableta (10, 15 mg)

Miraklide 20 mg: PVC/PE/PVdC/Al blistr, baleno ve vnější papírové krabičce; 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablet; jednodávkové balení – 200 x1 tableta (20 mg)

Miraklide 10: OPA/Al/PVC/Al blistr, baleno ve vnější papírové krabičce; 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 nebo 100 tablet; jednodávkové balení - 200 x1 tableta (10, 15 mg)

Miraklide 20 mg: OPA/Al/PVC/Al blistr, baleno ve vnější papírové krabičce; 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablet; jednodávkové balení – 200 x1 tableta (20 mg)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Vipharm S.A.  
ul. A. i F. Radziwiłłow 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Polsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

30/410/11-C

30/412/11-C

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

22.6.2011 / 16.7.2015

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9.12.2015