

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Escitalopram Accord 10 mg potahované tablety

Escitalopram Accord 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Escitalopram Accord 10 mg: jedna tableta obsahuje 10 mg escitalopramum (ve formě oxalátu).

Escitalopram Accord 20 mg: jedna tableta obsahuje 20 mg escitalopramum (ve formě oxalátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Escitalopram Accord 10 mg: bílé nebo téměř bílé, oválné, přibližně 8,1 mm dlouhé a 5,6 mm široké, bikonvexní potahované tablety na jedné straně s vyražením „1“ a „0“ po obou stranách půlicí rýhy a hladké na druhé straně.

Escitalopram Accord 20 mg: bílé nebo téměř bílé, oválné, přibližně 11,6 mm dlouhé a 7,1 mm široké, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně.

Tablety 10 mg a 20 mg lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba depresivních epizod
- Léčba panické poruchy s agorafobií či bez ní
- Léčba sociální úzkostné poruchy (sociální fobie)
- Léčba generalizované úzkostné poruchy
- Léčba obsedantně-kompulzivní poruchy

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Bezpečnost dávek vyšších než 20 mg denně nebyla prokázána.

Depresivní epizody

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

K nástupu antidepresivního účinku jsou obvykle nutné 2-4 týdny léčby. Po ústupu příznaků je pak pro konsolidaci terapeutické odpovědi třeba pokračovat v léčení po dobu minimálně šesti měsíců.

Panická porucha s agorafobií či bez ní

Pro první týden se doporučuje zahajovací denní dávka 5 mg a poté se dávkování zvyšuje na 10 mg denně. V závislosti na odezvě u jednotlivých pacientů se pak může dávkování dále navyšovat až na maximálních 20 mg denně.

Nejvyšší účinnosti se dosahuje přibližně po třech měsících léčení; léčba pak pokračuje ještě několik dalších měsíců.

Sociální úzkostná porucha

Obvyklé dávkování je 10 mg jednou denně. K potlačení symptomů je obvyčejně nutná 2-4týdenní léčba. Podle odezvy u jednotlivých pacientů se pak následně může dávka snižovat na 5 mg nebo zvyšovat na maximálních 20 mg denně.

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem a pro stabilizovanou odezvu se doporučuje 12týdenní léčba. Dlouhodobé užívání se u respondérů sledovalo po dobu 6 měsíců a vedlo k poznatku, že u jednotlivých pacientů se takovým užíváním může předcházet recidivám; přínosy léčby je však třeba pravidelně vyhodnocovat.

Sociální úzkostná porucha je specifická porucha, která je diagnostickou terminologií dobře popsána a nemá se zaměňovat s nadměrnou stydlivostí. Farmakologická léčba je indikována pouze v případech, kdy porucha významně narušuje pracovní a společenské aktivity.

Ve srovnání s kognitivně behaviorální terapií se neposuzovalo místo takové léčby. Farmakologická terapie je součástí celkové terapeutické strategie.

Generalizovaná úzkostná porucha

Počáteční dávkování je 10 mg jednou denně. V závislosti na odezvě jednotlivých pacientů se pak dávka může zvyšovat maximálně na 20 mg denně.

U pacientů, kteří odpověděli na léčbu, užívajících 20 mg denně se jejich dlouhodobá léčba sledovala po dobu minimálně 6 měsíců. Přínosy léčby a dávkování je třeba pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

Obsedantně-kompulzivní porucha

Zahajovací dávkování je 10 mg jednou denně. V závislosti na odezvě jednotlivých pacientů se pak dávka může zvyšovat na maximálně 20 mg denně.

Vzhledem ke skutečnosti, že je obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) chronickým onemocněním, má léčba pacientů trvat dostatečně dlouho, aby se zajistilo, že došlo k ústupu symptomů.

V pravidelných časových intervalech je nutné provádět vyhodnocení přínosů léčby a správnosti dávkování (viz bod 5.1).

Starší pacienti (nad 65 let)

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

Účinnost přípravku Escitalopram Accord na sociální úzkostnou poruchu nebyla u starších pacientů zkoumána.

Pediatrická populace

Escitalopram Accord nemá být používán k léčbě dětí a dospívajících ve věku do 18 let (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin

Dávkování u nemocných s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

Po dobu prvních dvou týdnů léčby mají nemocní s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater užívat úvodní dávku 5 mg denně. V závislosti na odpovědi jednotlivých pacientů je možno dávku zvýšit až na maximálně 10 mg denně. Opatrnost a mimořádně pečlivá titrace dávky jsou pak nezbytné u pacientů se závažným snížením funkce jater (viz bod 5.2).

Pacienti s pomalým metabolismem CYP2C19

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

Příznaky z vysazení vyskytující se při ukončování léčby

Náhlého vysazení přípravku je třeba se vyvarovat. Při ukončování léčby escitalopramem se má dávka postupně snižovat v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů. Sníží se tak riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se po snížení dávky nebo během ukončování léčby objeví obtížně snesitelné příznaky, může se uvažovat o návratu k předchozí předepsané dávce. Následně pak může lékař ve vysazování znovu pokračovat, vysazování však má probíhat pomaleji.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

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

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

Je kontraindikováno současné užívání escitalopramu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

Souběžná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (inhibitory MAO) je kontraindikována vzhledem k riziku výskytu serotoninového syndromu s agitovaností, třesem, hypertermií atd. (viz bod 4.5).

Kombinovaná léčba pomocí escitalopramu a reverzibilních inhibitorů MAO-A (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního inhibitoru MAO linezolidu je kontraindikována vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Následující zvláštní upozornění a opatření se vztahují na celou terapeutickou skupinu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Pediatrická populace

Přípravek Escitalopram Accord se k terapii pediatrických pacientů používat nemá. Ve srovnání s dětmi, kterým podávali placebo, se totiž sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a nepřátelské chování (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) v klinických studiích u pediatrické populace léčené antidepresivou vyskytovaly mnohem častěji. Jestliže však je na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, pak má být pacient pečlivě sledován ohledně výskytu sebevražedných symptomů. Kromě toho nejsou k dispozici dostatečné informace o dlouhodobé bezpečnosti použití u pediatrické populace z hlediska růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Paradoxní úzkost

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

Záchvaty křečí

Jestliže dojde u pacienta poprvé k záchvatu křečí, nebo pokud dojde ke zvýšení četnosti záchvatů (u pacientů s diagnózou epilepsie), je třeba podávání escitalopramu přerušit. Antidepresiva typu SSRI nemají užívat pacienti s nestabilní epilepsií. Pacienty se stabilizovanou epilepsií je pak nutné pečlivě sledovat.

Mánie

U pacientů s anamnézou mánie či hypománie se musí přípravky SSRI užívat s opatrností. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, se musí přípravky typu SSRI vysadit.

Diabetes

U pacientů trpících diabetem může léčba antidepresivy typu SSRI narušit kontrolu glykémie (ve smyslu hypoglykémie/hyperglykémie). Může být zapotřebí upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda či sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (neboli příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud není dosaženo významné remise. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě monitorováni, dokud takové zlepšení nenastane. Z obecných klinických zkušeností vyplývá, že v časných stádiích zotavování se může riziko sebevraždy zvyšovat.

Ostatní psychiatrické poruchy, u kterých je escitalopram předepisován, mohou být rovněž spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedného chování. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Proto mají při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami platit stejná bezpečnostní opatření jako při léčbě depresivních poruch.

Je známo, že pacienti, kteří mají v anamnéze sebevražedné chování nebo sebevražedné myšlenky, a ti, kteří mají před zahájením léčby významnou sebevražednou představivost, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů a mají být během léčby pečlivě monitorováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných s antidepresivou u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivou. Pacienti, zvláště pak ti se zvýšeným rizikem, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na jejím začátku a po změně dávkování.

Pacienty (a ty, kteří o ně pečují) je třeba upozornit na nutnost sledování jakéhokoliv zhoršení klinického stavu, sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn v chování, a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, je nutné vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid

Léčba přípravky SSRI/SNRI může být někdy doprovázena rozvojem akatizie charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou pohybu (často s neschopností zůstat v klidu sedět či stát). Pravděpodobnost výskytu takového neklidu je nejvyšší v průběhu několika prvních týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatremie

Při léčbě přípravky SSRI se vzácně vyskytovala hyponatremie, patrně v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu - syndrom SIADH. Hyponatremie obvykle ustupuje po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hyponatremie, např. starších pacientů, pacientů s cirhózou nebo při souběžné léčbě přípravky způsobujícími hyponatremii, je zapotřebí opatrnosti.

Krvácivost

Při léčbě přípravky typu SSRI byl zaznamenán výskyt abnormálního kožního krvácení, jako je ekchymóza a purpura. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). Proto se u pacientů užívajících SSRI doporučuje pečlivé sledování, obzvláště pokud současně užívají perorální antikoagulantia, přípravky ovlivňující funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika a fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin a dipyridamol). Totéž platí pro pacienty se sklonem ke krvácivým stavům.

ECT (léčba elektrošoky)

Klinické zkušenosti se souběžnou léčbou přípravky typu SSRI a ECT jsou omezené, je tedy zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Serotoninový syndrom

Opatrnost se doporučuje, pokud je escitalopram užíván současně s léčivými přípravky se serotonergními účinky, jako jsou triptany (včetně sumatriptanu), opioidy (včetně tramadolu) a triptofan. Ve vzácných případech byl při souběžném užívání SSRI a serotonergně působících léčivých

přípravků zjištěn výskyt serotoninového syndromu. Kombinace příznaků, jako je agitovanost, třes, myoklonus a hypertermie, může naznačovat rozvoj tohoto stavu. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotoninergními přípravky neprodleně přerušena a je třeba zahájit symptomatickou léčbu.

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání přípravků SSRI s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby

Příznaky z vysazení se při ukončování léčby vyskytují často, a to obzvláště v případě náhlého vysazení (viz bod 4.8). V klinických sledováních se nežádoucí účinky vyskytovaly během ukončování léčby přibližně u 25 % pacientů léčených escitalopramem a u 15 % pacientů užívajících placebo.

Riziko výskytu příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech zahrnujících délku léčby, dávku užitou během léčby a rychlost snižování dávky. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézií a pocitů elektrického šoku), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně závažné, u některých pacientů však mohou být intenzivnější.

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

Příznaky obvykle spontánně odeznívají samy, a to do dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat po delší dobu (2-3 měsíce či déle). Doporučuje se tedy při ukončování léčby vysazovat escitalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců, a to dle individuálních potřeb pacienta (viz bod 4.2 "Příznaky z vysazení vyskytující se při ukončování léčby").

Onemocnění věnčitých cév srdce

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů trpících onemocněním věnčitých cév se u nich doporučuje zvýšená opatrnost (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, a to převážně u žen s hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz bod 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

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

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

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

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

Glaukom s uzavřeným úhlem

Léčivé přípravky ze skupiny SSRI, včetně escitalopramu, mohou ovlivňovat velikost zornice, což vede k mydriáze. Tento mydriatický účinek může vést k zúžení komorového úhlu a následně zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem, obzvláště u predisponovaných pacientů. Escitalopram proto má být u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo s glaukomem v anamnéze používán s opatrností.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Kontraindikované kombinace léčiv

Prodloužení QT intervalu

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

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

U pacientů léčených přípravky SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) se vyskytovaly závažné reakce, a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminoxidázy poté, kdy byla předchozí léčba pomocí SSRI nedávno ukončena (viz bod 4.3). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je pro kombinaci s neselektivními ireverzibilními IMAO kontraindikován. Mezi zahájením léčby escitalopramem a ukončením léčby ireverzibilními IMAO je nutné dodržet 2týdenní prodlevu. 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 nebezpečí vzniku serotoninového syndromu je kontraindikována kombinace escitalopramu s inhibitory MAO-A, jako je moklobemid (viz bod 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, zahájí se podáváním minimální doporučené dávky a provádí se důsledné klinické sledování.

Reverzibilní neselektivní inhibitor MAO (linezolid)

Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a nemá být pacientům léčeným pomocí escitalopramu podáván. Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pacienta pečlivě sledovat (viz bod 4.3).

Ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B (selegilin)

Při kombinaci se selegilinem (což je ireverzibilní inhibitor MAO-B) je nutná opatrnost, neboť existuje nebezpečí rozvoje serotoninového syndromu. Dávky selegilinu do 10 mg denně byly bezpečně užívány souběžně s racemickým citalopramem.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost:

Léčivé přípravky se serotonergním účinkem

Souběžné podávání se serotonergními léčivými přípravky, např. opioidy (včetně tramadolu, buprenorfinu) a triptany (včetně sumatriptanu) může vést ke vzniku serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh vzniku záchvatů

Přípravky SSRI mohou snižovat práh vzniku záchvatů. Proto je při jejich souběžném užívání s jinými léčivými přípravky snižujícími tento práh nutná opatrnost (např. antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxantény a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol).

Lithium, tryptofan

Byly hlášeny případy zvýšení účinku při souběžném podávání SSRI s lithiem či tryptofanem. Proto se má k takovému souběžnému podávání přistupovat opatrně.

Třezalka tečkovaná

Souběžné užívání přípravků SSRI s rostlinnými léčivy obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Krvácivost

V kombinaci s perorálními antikoagulancii může docházet ke změně protisrážlivého účinku. Při zahajování nebo ukončování léčby pomocí escitalopramu je tedy třeba u pacientů léčených perorálními antikoagulancii pečlivě monitorovat srážlivost (viz bod 4.4). Souběžné užívání nesteroidních protizánětlivých léčiv může zvyšovat tendenci ke krvácení (viz bod 4.4).

Alkohol

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

Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnesemii

Při souběžném používání léčivých přípravků vyvolávajících hypokalemii/hypomagnesemii je třeba opatrnosti, neboť tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Ovlivnění farmakokinetiky escitalopramu jinými léčivými přípravky

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

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

Současné podávání escitalopramu s cimetidinem v dávce 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 užívání s inhibitory systému CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin) nebo cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. V závislosti na výskytu nežádoucích účinků během souběžné léčby může být nezbytné snížení dávky escitalopramu (viz bod 4.4).

Ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků v důsledku escitalopramu

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při souběžném užití escitalopramu a léčiv s úzkým terapeutickým indexem, která jsou metabolizována tímto enzymovým systémem (např. flekainid, propafenon a metoprolol - pokud je použit při srdečním selhání) nebo některých léčiv působících na centrální nervovou soustavu metabolizovaných převážně systémem CYP2D6, např. antidepresiva jako desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako risperidon, thioridazin a haloperidol. Někdy bude třeba zajistit úpravu dávkování užívaných přípravků.

Při současném užití s desipraminem nebo metoprololem se v obou případech dvojnásobně zvýší plazmatické hladiny těchto dvou substrátů CYP2D6.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické zkušenosti s užitím escitalopramu u těhotných žen jsou pouze omezené. Studie na zvířatech ukazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). V těhotenství lze escitalopram užívat jen v případě nezbytnosti a pouze po pečlivém zvážení jeho přínosu a možného rizika.

Novorozence, jejichž matky užívaly escitalopram do pozdních fází těhotenství - zvláště pak v třetím trimestru těhotenství - je nutné sledovat. Je třeba se vyvarovat náhlému vysazení během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stádií těhotenství, byly hlášeny následující symptomy: respirační tíseň, cyanóza, zástava dechu, křeče, nestabilní tělesná teplota, obtíže při krmení, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být vyvolány serotonergním působením nebo příznaky z vysazení. Ve většině případů začínají komplikace okamžitě po porodu nebo brzy (< 24 hodin) po něm.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Předpokládá se, že escitalopram přechází do mateřského mléka. Proto se kojení během léčby nedoporučuje.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Třebaže bylo prokázáno, že escitalopram nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na intelektuální schopnosti nebo psychomotorické funkce, jakákoliv látka působící na psychiku může negativně ovlivňovat úsudek nebo schopnosti. Pacienti mají být upozorněni na potenciální riziko ovlivnění svých schopností řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se nejčastěji projevují během prvního nebo druhého týdne léčby a jejich intenzita a četnost výskytu se zpravidla v průběhu léčby snižují.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí reakce známé pro SSRI a rovněž uváděné pro escitalopram buď v klinických studiích kontrolovaných placebem, nebo jako nežádoucí účinky spontánně hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu.

Četnosti výskytu jsou převzaty z klinických studií a nejsou korigovány dle placeba. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Není známo	Nepřiměřená sekrece ADH
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu, nárůst hmotnosti
	Méně časté	Snížení hmotnosti
	Není známo	Hyponatremie, anorexie ²
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost, neklid, neobvyklé sny snížení libida Ženy: anorgasmie
	Méně časté	Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stav zmatenosti
	Vzácné	Agrese, depersonalizace, halucinace
	Není známo	Mánie, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Nespavost, ospalost, závratě, parestézie, třes
	Méně časté	Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa
	Vzácné	Serotoninový syndrom
	Není známo	Dyskineze, poruchy hybnosti, konvulze, psychomotorický neklid/akatzie ²
Poruchy oka	Méně časté	Mydriáza, poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Vzácné	Bradykardie
	Není známo	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes
Cévní poruchy	Není známo	Ortostatická hypotenze
	Časté	Sinusitida, zívání

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Průjem, konstipace, zvracení, sucho v ústech
	Méně časté	Krvácení do trávicího traktu (včetně krvácení z konečníku)
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida, abnormity testů jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Zvýšené pocení
	Méně časté	Urtikarie, 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 poporodní krvácení ³
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie
	Méně časté	Edém

¹ Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny při podávání escitalopramu nebo bezprostředně po vysazení léčby pomocí escitalopramu (viz bod 4.4).

² Tyto příhody byly hlášeny pro terapeutickou skupinu SSRI.

³ Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

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 hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (viz bod 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Účinky typické pro tuto třídu léčivých přípravků

Epidemiologické studie, provedené hlavně u pacientů ve věku 50 let a výše, prokazují zvýšené riziko zlomenin, a to u pacientů užívajících inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo

tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus účinku, který by byl za takové zvýšené riziko výskytu uvedených nežádoucích reakcí odpovědný, není znám.

Příznaky z vysazení pozorované při ukončení léčby SSRI

Ukončení léčby SSRI/SNRI (obzvláště náhlé) vede obvykle ke vzniku příznaků z vysazení. Nejčastěji hlášené reakce jsou závratě, poruchy smyslového vnímání (včetně parestézií a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity a spontánně odeznívají. Nicméně u některých pacientů mohou být závažnější nebo mohou trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se ukončit ji postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxicita

Klinické zkušenosti s předávkováním escitalopramem jsou omezené a mnoho případů bylo způsobeno současným předávkováním i jinými přípravky. Většinou se vyskytovaly mírné nebo vůbec žádné příznaky. Případy končící po požití samotného escitalopramu úmrtím byly zaznamenány pouze vzácně. Ve většině případů se jednalo o předávkování se současnou medikací jinými přípravky. Dávky v rozmezí 400 a 800 mg escitalopramu byly požitý bez závažných projevů.

Symptomy

Příznaky předávkování escitalopramem zahrnují ovlivnění funkcí centrálního nervového systému (od závratí, tremoru a agitovanosti až po vzácné případy serotoninového syndromu, křečí a kómatu), gastro-intestinálního traktu (nevolnost/zvracení), kardiovaskulárního systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a poruchy rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

Léčba

Specifické antidotum escitalopramu není k dispozici. Je nutno zajistit a udržet průchodnost dýchacích cest a dosáhnout dostatečného oxyličování a dýchání. Může být zváženo výplach žaludku a použití aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištění perorálního předávkování. Doporučuje se průběžně sledovat činnost srdce a ostatních životně důležitých orgánů, a to společně s prováděním symptomatických podpůrných opatření.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Escitalopram nemá žádnou nebo jen nízkou afinitu k receptorům serotoninovým 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminovým D₁, D₂, receptorům α -₁, α -₂, β -adrenoceptorům, histaminovým H₁, cholinergním muskarinovým, benzodiazepinovým a opioidním.

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

Farmakodynamické účinky

Ve dvojité 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 body 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

Klinická účinnost

Depresivní epizody

Účinnost escitalopramu v léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence nového vzplanutí nemoci bylo 274 pacientů, kteří reagovali během úvodní 8týdenní otevřené fáze studie na léčbu escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně, náhodně rozděleno do dvou skupin. V jedné léčba pokračovala pomocí escitalopramu ve stejné dávce, ve druhé se podávalo placebo. Druhá fáze studie trvala 36 týdnů. U pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem (36 týdnů) došlo k novému vzplanutí onemocnění mnohem později než u pacientů s placebem ve druhé fázi.

Sociální úzkostná porucha

V případě sociální úzkostné poruchy byl escitalopram účinný jak ve třech krátkodobých sledováních (12týdenních), tak u respondérů v 6měsíční studii prevence opětovného vzplanutí onemocnění. 24týdenní sledování za účelem stanovení dávky prokázalo účinnost dávek 5, 10 a 20 mg escitalopramu.

Generalizovaná úzkostná porucha

Escitalopram v dávkách 10 a 20 mg/den byl účinný ve všech čtyřech placebem kontrolovaných studiích.

Souhrnné výsledky tří studií s podobným designem zahrnujících 421 pacientů léčených pomocí escitalopramu a 419 pacientů léčených placebem vykázaly 47,5 % respektive 28,9 % osob reagujících na léčbu a 37,1 % respektive 20,8 % osob, u nichž příznaky vymizely. Setrvalý účinek byl patrný již od prvního týdne.

Přetrvávající účinnost escitalopramu v dávce 20 mg/den byla prokázána v 24 až 76týdenní randomizované studii udržení účinnosti u 373 pacientů, kteří vykazovali odezvu již během úvodní 12týdenní nezaslepené léčby.

Obsedantně-kompulzivní porucha

V randomizované dvojité zaslepené klinické studii byl patrný rozdíl v celkovém skóre Y-BOCS mezi podáváním escitalopramu v dávce 20 mg/den a placebem po 12 týdnech. Po 24 týdnech bylo jak 10 tak 20 mg/den escitalopramu lepší než placebo.

U pacientů, kteří na escitalopram v dávce 10 a 20 mg/den reagovali v 16týdenní nezaslepené studii a kteří postoupili do 24týdenní randomizované dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie, byla prokázána prevence opětovného vzplanutí onemocnění.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy. Po opakovaném podání se dosahuje maximální hladiny (T_{max}) přibližně za 4 hodiny. Stejně tak jako v případě racemického citalopramu se pro escitalopram předpokládá absolutní biologická dostupnost kolem 80 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ($V_{d,beta}/F$) po perorálním podání je přibližně 12-26 l/kg. Necelých 80 % escitalopramu a jeho hlavních metabolitů se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované a didemethylované metabolity. Oba typy jsou farmakologicky účinné. Alternativně probíhá oxidace dusíku na N-oxid. Vlastní účinná látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakovaném podávání dosahují koncentrace demethylovaného metabolitu 28-31 % a didemethylovaného až 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit je zprostředkována především systémem CYP2C19. Do určité míry se zde též mohou podílet systémy CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace

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

Linearita

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

Starší pacienti (nad 65 let)

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

Snížená funkce jater

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

Snížená funkce ledvin

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

Polymorfismus

Bylo zjištěno, že osoby s pomalým metabolismem CYP2C19 vykazují dvakrát vyšší plazmatické koncentrace escitalopramu než ti, jejichž metabolismus CYP2C19 je rychlý. U osob metabolizujících pomalu CYP2D6 nebyla zaznamenána žádná významná změna expozice (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že toxikologicko-kinetické a toxikologické studie escitalopramu a citalopramu u laboratorních potkanů prokázaly podobný profil obou zkoumaných látek, obvyklá kompletní série předklinických studií se neprováděla. Údaje o citalopramu mohou být tudíž použity i pro escitalopram.

Ve srovnávacích několikátýdenních toxikologických sledováních u laboratorních potkanů vykázaly escitalopram a citalopram v obecně toxických dávkách toxicitu pro srdce, a to včetně městnavého srdečního selhání. Srdeční toxicita souvisela mnohem pravděpodobněji s hodnotou plazmatické

koncentrace než se systémovou expozicí (AUC). Ještě při plazmatické hladině osminásobně vyšší, než jaké je dosahováno v klinické praxi, nedocházelo u pokusných zvířat k toxickým účinkům, přičemž hodnota AUC escitalopramu byla 3-4x vyšší než hodnota dosahovaná v klinické praxi. Hodnoty AUC S-enantiomeru citalopramu byly šesti až sedminásobně vyšší než hodnoty v klinické praxi. Tato zjištění pravděpodobně souvisí se zvýšeným vlivem na biogenní aminy a jsou tedy druhotná k jejich primárním farmakologickým účinkům, což vede ke změně hemodynamiky (ve smyslu snížení průtoku koronárními cévami) a k ischemii. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem (jakož i zjištění klinického sledování escitalopramu) nenaznačují, že by uvedené skutečnosti měly vliv na klinické užití.

Po delším podávání escitalopramu a citalopramu laboratorním potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) zjištěn zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatech a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných dávkování u člověka. Tento účinek je reverzibilní a ustupuje po ukončeném podávání. Fosfolipidóza (tzn. hromadění fosfolipidů) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčivých přípravků typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento fenomén nějak významný pro člověka.

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

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při vyšších hladinách, než je při expozici u lidí. Pro escitalopram nejsou k dispozici žádná data ze studií na zvířatech týkající se této problematiky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Sodná sůl kroscarmelózy (E468)

Hypromelóza 2910/5 (E464)

Mastek (E553b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza 2506/15 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PE/PVDC/Al blistr: 2 roky.

Al/Al blistr a HDPE lahvička: 3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr skládající se z průhledné PVC/PE/PVDC folie a z hladké hliníkové folie (25 mikronů)

Al/Al blistr skládající se z matné hliníkové folie a za studena tvarované třívrstvé folie.

Neprůhledná HDPE lahvička uzavřená bílým neprůhledným polypropylenovým uzávěrem s dětským bezpečnostním uzávěrem s těsnícím kroužkem.

Přípravek Escitalopram Accord je dostupný v těchto velikostech:

Blistry obsahují:

- 14 potahovaných tablet (1 blistr po 14 tabletách)
- 28 potahovaných tablet (2 blistry po 14 tabletách)
- 56 potahovaných tablet (4 blistry po 14 tabletách)
- 98 potahovaných tablet (7 blisterů po 14 tabletách)

Lahvička z HDPE obsahuje 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Escitalopram Accord 10 mg potahované tablety: 30/486/12-C

Escitalopram Accord 20 mg potahované tablety: 30/487/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 8. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 5. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 7. 2023