**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alorit20 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena apvalkotā tablete satur 24,99 mg citaloprāma hidrobromīda, kas atbilst 20 mg citaloprāma (*Citalopramum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Apaļas, baltas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un sānos, diametrs 8 mm.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Depresijas stāvokļu ārstēšana.

Panikas lēkmju ar vai bez agorafobijas ārstēšana.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Smagu depresijas stāvokļu ārstēšana:

*Pieaugušie:*

Citaloprāms iekšķīgi jālieto kā 20 mg reizes deva dienā.

Atkarībā no pacienta individuālas atbildes reakcijas, devu var palielināt maksimāli līdz 40 mg dienā.

 Ārstēšana ar antidepresantiem ir simptomātiska, tādēļ tā jāturpina pietiekami ilgi, parasti 6 mēnešus vai ilgāk, lai novērstu recidīvu. Pacientiem ar recidivējošu (unipolāru) depresiju uzturošā terapija var būt jāturpina vairākus gadus, lai novērstu jaunas epizodes.

Panikas lēkmju ārstēšana:

*Pieaugušie:*

Pirmajā ārstēšanas nedēļā zāles ieteicams lietot pa 10 mg dienā vienreizējas devas veidā, pēc tam devu var palielināt līdz 20 mg dienā. Atkarībā no pacienta individuālas atbildes reakcijas, devu var palielināt maksimāli līdz 40 mg dienā.

Gados vecāki pacienti (>65 gadi):

Gados vecākiem pacientiem deva ir jāsamazina uz pusi no ieteicamās devas, t.i., līdz 10 – 20 mg dienā. Maksimālā ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem ir 20 mg dienā.

Bērni un pusaudži (< 18 g.v.)

Citaloprāmu nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu, kas jaunāki par 18 gadiem, ārstēšanai, jo drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Nav pieejama informācija par pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem ārstēšanu (kreatinīna klīrenss mazāks par 20 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirmo divu terapijas nedēļu laikā ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā. Atkarībā no pacienta individuālas atbildes reakcijas, devu var palielināt maksimāli līdz 20 mg dienā. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība un deva jāpalielina, ievērojot īpašu piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vāji CYP2C19 metabolizētāji

Zināmiem vājiem CYP2C19 metabolizētājiem ieteicamā sākuma deva pirmo divu ārstēšanas nedēļu laikā ir 10 mg. Atkarībā no pacienta individuālas atbildes reakcijas, devu var palielināt maksimāli līdz 20 mg dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Simptomi, kas novēroti, pārtraucot SSAI terapiju

Jāizvairās no straujas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar citaloprāmu, deva jāsamazina pakāpeniski laika periodā no vienas līdz divām nedēļām, lai izvairītos no iespējamajām zāļu atcelšanas reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas mazināšanas vai terapijas pārtraukšanas rodas neizturami simptomi, jāapsver iepriekš parakstītās devas lietošanas atsākšana. Vēlāk ārsts var tupināt samazināt devu, bet to darot daudz pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Citaloprāma tabletes lieto vienu reizi dienā.

Citaloprāma tabletes var lietot jebkurā diennakts laikā neatkarīgi no ēdienreizēm.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* MAOI (monoamīnoksidāzes inhibitori):
* Dažos gadījumos pazīmes atgādināja serotonīna sindromu.
* Citaloprāmu nedrīkst lietot pacienti, kuri saņem monoamīnoksidāzes inhibitorus (MAOI), ieskaitot selegilīnu devās, kas pārsniedz 10 mg dienā.
* Citaloprāmu nedrīkst lietot četrpadsmit dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar neatgriezeniskajiem MAOI vai pēc laika, (norādīta atgriezeniskā MAOI (RIMA) lietošanas instrukcijas tekstā), kas jānogaida pēc RIMA (A tipa atgriezeniskā monoamīnoksidāzes inhibitora, RIMA) lietošanas pārtraukšanas. Ārstēšanu ar MAOI nedrīkst sākt septiņas dienas pēc citaloprāma lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Citaloprāma lietošana ir kontrindicēta vienlaicīgi ar linezolīdu, izņemot gadījumus, kad ir nodrošināti apstākļi rūpīgai pacienta un asinsspiediena novērošanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Citaloprāma lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu pagarinātu QT intervālu vai iedzimtu pagarinātu QT sindromu.
* Citaloprāma lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm, kas var pagarināt QT intervālu, ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Gados vecāku pacientu un pacientu ar nieru un aknu darbības traucējumiem ārstēšana, skatīt 4.2. apakšpunktu.

*Lietošana bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadu vecumu*

Alorit nevajadzētu lietot ārstējot bērnus un pusaudžus, kuri jaunāki par 18 gadiem. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumiem un domām par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību, dusmas) biežāk novēroja klīniskajās izpētes ar bērniem un pusaudžiem, kas tika ārstēti ar antidepresantiem, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja, izmantojot placebo metodi. Ja, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību, tiek pieņemts lēmums uzsākt šo ārstēšanu, pacients ir rūpīgi jāuzrauga, lai savlaicīgi konstatētu uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību. Bez tam trūkst datu par nekaitīgumu bērniem un pusaudžiem ilgstošā laikā, tostarp ietekmi uz augšanu, nobriešanu, kognitīvo un uzvedības attīstību.

*Pašnāvība/domas par pašnāvību*

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu risku attiecībā uz domām par pašnāvību, paškaitējumu un pašnāvībām (ar pašnāvību saistīti gadījumi). Šis risks pastāv, līdz iestājas būtiska remisija. Tā kā uzlabošanās var neiestāties dažu pirmo terapijas nedēļu laikā vai ilgāk, pacienti rūpīgi jānovēro, līdz šāda uzlabošanās iestājas. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka pašnāvības risks var palielināties atveseļošanās agrīnajā stadijā.

Arī citi psihiski traucējumi, kuru gadījumā nozīmē citaloprāmu, var būt saistīti ar paaugstinātu ar pašnāvību saistītu gadījumu risku. Bez tam šie traucējumi var būt blakusslimības depresijai. Tādējādi tie paši piesardzības pasākumi, ko ievēro, ārstējot pacientus ar depresiju, ir jāievēro, ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem.

Pacientiem, kuriem agrāk ir bijuši ar pašnāvību saistīti gadījumi vai kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir izteiktas domas par pašnāvību, ir lielāks pašnāvības domu vai pašnāvības mēģinājuma risks, un viņiem ārstēšanas laikā ir nepieciešama rūpīga novērošana. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos tika pētīta antidepresantu lietošana psihisku traucējumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šo pētījumu metaanalīze uzrādīja paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem, kas bija jaunāki par 25 gadiem un lietoja antidepresantus, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Zāļu lietošanas laikā, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jāuzrauga. Pacienti un viņu aprūpētāji jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai pašnāvības domas un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi arī jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvēršas pie ārsta.

*Akatīzija/psihomotors nemiers*

SSAI/SNAI lietošana ir bijusi saistīta ar akatīzijas attīstību, kam raksturīgs subjektīvs nepatīkams vai uztraucošs nemiers un nepieciešamība biezāk kustēties, ko bieži pavada nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt. Tā visdrīzāk var rasties dažās pirmajās terapijas nedēļās. Pacientiem, kuriem attīstās šie simptomi, devas palielināšana var kaitēt.

*Diabēts*

Diabēta pacientiem ārstēšanās ar SSAI var traucēt glikēmisko kontroli. Var būt nepieciešams pielāgot insulīna un/vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas.

*Krampji*

Antidepresantu lietošanas gadījumā pastāv krampju risks. Citaloprāma lietošana ir jāpārtrauc, ja pacientam parādās krampji.

Pacientiem ar nestabilu epilepsiju jāizvairās no citaloprāma lietošanas un pacienti ar kontrolētu epilepsiju zāļu lietošanas laikā rūpīgi jāuzrauga. Ja lēkmes kļūst biežākas, citaloprāma lietošana jāpārtrauc.

*Atcelšanas simptomi, kas novēroti, pārtraucot SSAI terapiju*

Pārtraucot citaloprāma lietošanu, bieži rodas atcelšanas simptomi, īpaši, ja terapija tiek pārtraukta strauji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Citaloprāma atcelšanas simptomu profilakses klīniskajos pētījumos, pēc aktīvās terapijas pārtraukšanas 40 % pacientu novēroja blakusparādības, salīdzinot ar 20 % pacientu, kuri turpināja lietot citaloprāmu.

Atcelšanas simptomu risks var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tai skaitā terapijas ilguma un devas, kā arī devas samazināšanas ātruma. Visbiežāk ir ziņots par reiboni, jušanas traucējumiem (ieskaitot parestēziju), miega traucējumiem (tai skaitā bezmiegu un intensīviem sapņiem), uzbudinājumu vai trauksmi, sliktu dūšu un/vai vemšanu, trīci, apjukumu, svīšanu, galvassāpes, caureju, sirdsklauves, emocionālu nestabilitāti, aizkaitināmību un redzes traucējumiem. Šie simptomi parasti ir viegli līdz mēreni, tomēr dažiem pacientiem tie var būt izteikti. Tie parasti rodas dažās pirmajās dienās pēc terapijas pārtraukšanas, bet ir bijuši ļoti reti ziņojumi par šādiem simptomiem pacientiem, kas nejauši izlaiduši devu. Parasti šie simptomi ir pašierobežojoši un izzūd 2 nedēļu laikā, tomēr dažiem cilvēkiem tie var būt ilgstoši (2 – 3 mēnešus vai ilgāk). Tādēļ ieteicams citaloprāma terapiju pārtraukt pakāpeniski, devu samazinot vairāku nedēļu vai mēnešu laikā, atbilstoši pacienta vajadzībām (skatīt “Simptomi, kas novēroti, pārtraucot SSAI terapiju“ 4.2. apakšpunktā).

*Elektrokonvulsīva terapija (EKT)*

Citaloprāma lietošanā kopā ar elektrokonvulsīvo terapiju ir tikai neliela klīniskā pieredze, tāpēc ir jāievēro piesardzība.

*Mānija*

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir mānijas – depresijas slimība, citaloprāmu ir jālieto ar piesardzību, jo iespējama mānijas attīstība. Citaloprāma lietošana ir jāpārtrauc, ja pacientam sāk attīstīties mānija.

*Asiņošana*

Ir bijuši ziņojumi par pagarinātu asins tecēšanas laiku un/vai patoloģisku asiņošanu, piemēram, ekhimozi, ginekoloģiskām asiņošanām, kuņģa-zarnu trakta asiņošanām un citām ādas vai gļotādas asiņošanām SSAI lietošanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Piesardzība ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi ar SSAI lieto zāles, kuru aktīvās vielas ietekmē trombocītu funkciju, vai citas aktīvās vielas, kas var palielināt asiņošanas risku, kā arī pacientiem ar asinsreces traucējumiem anamnēzē (skatīt 4.5. apakšpunktu).

SSAI/SNAI var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu).

*Serotonīna sindroms*

Serotonīna sindroms SSAI lietošanas laikā tika novērots retos gadījumos. Par šāda stāvokļa attīstību var norādīt simptomu kombinācija, piemēram: uzbudinājums, trīce, mioklonuss un hipertermija. Šajā gadījumā citaloprāma lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk simptomātiska ārstēšana.

*Serotonīnerģiskas zāles*

Citaloprāmu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kurām piemīt serotonīnerģiska iedarbība, piemēram, sumatriptānu vai citiem triptāniem, tramadolu, oksitriptānu un triptofānu.

*Paradoksāla trauksme*

Panikas lēkmju ārstēšanā daži pacienti terapijas sākumā var izjust pastiprinātas trauksmes simptomus. Šī paradoksālā reakcija parasti izzūd pirmo divu nedēļu laikā pēc terapijas sākuma. Lai novērstu paradoksālo anksiogēno iedarbību, ieteicams ārstēšanu uzsākt ar mazu sākuma devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Psihoze*

Ārstējot psihiski slimos pacientus, kuriem ir depresijas epizodes, var saasināties psihotiskie simptomi.

*Hiponatriēmija*

Retos gadījumos SSAI lietošanas laikā ir ziņots par hiponatriēmiju, kuras izcelsmi saista ar izmainītu antidiurētiskā hormona sekrēciju (IADHS), kas parasti izzūd līdz ar terapijas pārtraukšanu. Tiek uzskatīts, ka īpaši palielināts risks ir gados vecākām sievietēm.

*Asinszāle (Hypericum perforatum)*

Nevēlamās blakusparādības var būt vairāk sastopamas citaloprāma un ārstniecības augu līdzekļu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), vienlaicīgas lietošanas laikā. Tādējādi citaloprāmu un asinszāli saturošus līdzekļus nevajadzētu lietot vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Devas pielāgošana*

Terapijas sākumā var rasties bezmiegs un uzbudinājums. Vēlama devas pakāpeniska palielināšana.

*QT intervāla pagarināšanās*

Ir pierādīts, ka citaloprāms izraisa no devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos. Pēc zāļu nonākšanas tirgū ir ziņots par QT intervāla pagarināšanās un ventrikulāru aritmiju, tajā skaitā *torsades de pointes*, gadījumiem, galvenokārt sieviešu dzimuma pacientēm, pacientiem ar hipokaliēmiju, esošu pagarinātu QT intervālu vai citām sirds slimībām (skatīt 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. un 5.1. apakšpunktus).

Piesardzība jāievēro pacientiem ar izteiktu bradikardiju, kā arī pacientiem ar nesenu akūtu miokarda infarktu vai dekompensētu sirds mazspēju.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi, piemēram, hipokaliēmija un hipomagniēmija, palielina ļaundabīgas aritmijas risku, un tas pirms citaloprāma terapijas uzsākšanas ir jākoriģē.

Ja tiek ārstēti pacienti ar stabilu sirds slimību, pirms terapijas sākuma ieteicams veikt elektrokardiogrammas (EKG) izmeklējumus.

Ja citaloprāma terapijas laikā rodas sirds aritmijas pazīmes, terapija jāpārtrauc un jāveic EKG.

*Slēgta kakta glaukoma*

SSASI, tajā skaitā citaloprāms, var ietekmēt acs zīlītes izmērus, kā rezultātā iespējama midriāze. Šī midriātiskā iedarbība var sašaurināt acs kakta leņķi, kā rezultātā palielinās intraokulārais spiediens un attīstās slēgta kakta glaukoma, it īpaši predisponētiem pacientiem. Tāpēc pacientiem ar slēgta kakta glaukomu vai glaukomu anamnēzē citaloprāms jālieto piesardzīgi.

*Seksuāla disfunkcija*

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)/ serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par ilgstošu seksuālo disfunkciju, kuras simptomi ir saglabājušies pat pēc SSAI/SNAI lietošanas pārtraukšanas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Farmakodinamiskajā līmeni ziņots par serotonīna sindromu, lietojot citaloprāmu vienlaicīgi ar moklobemīdu un buspironu.

*Kontrindicētās kombinācijas*

*MAO inhibitori*

Vienlaicīga citaloprāma un MAO inhibitoru lietošana var izraisīt smagas nevēlamās blakusparādības, tai skaitā serotonīna sindromu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ir ziņots par nopietnām un dažkārt letālām reakcijām pacientiem, kas vienlaicīgi lietojuši SSAI un monoamīnoksidāzes inhibitorus (MAOI), tai skaitā neatgriezenisko MAO inhibitoru – selegilīnu un atgriezeniskos MAO inhibitorus linezolīdu un moklobemīdu, kā arī pacientiem, kas nesen pārtraukuši SSAI lietošanu un sākuši lietot MAO inhibitorus.

Dažos gadījumos novēroja serotonīna sindromam līdzīgus simptomus. Serotonerģiskā sindroma simptomi ir sekojoši: hipertermija, trīce, svīšana, muskuļu stīvums, mioklonuss, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte ar iespējamām straujām vitālo funkciju izmaiņām, aizkaitināmība un uzbudinājums. Ja šie simptomi progresē un netiek novērsti, rabdomiolīzes, centrālās hipertermijas un daudzu orgānu darbības traucējumu, delīrija un komas rezultātā stāvoklis var būt letāls.

*Pagarināts QT intervāls*

Nav veikti farmakokinētikas un farmakodinamikas pētījumi starp citaloprāmu un citām zālēm, kas pagarina QT intervālu. Nav iespējams izslēgt citaloprāma un šo zāļu papildinošo iedarbību. Tāpēc, citaloprāma lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, piemēram, IA un III klases antiaritmiskie līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, fentiazīna atvasinājumi, pimozīds, haloperidols), tricikliskie antidepresanti, noteikti antibakteriālie līdzekļi (piemēram, sparfloksacīns, moksifloksacīns, intravenozi ievadāms eritromicīns, pretmalārijas līdzekļi, it īpaši halofantrīns), noteikti antihistamīna līdzekļi (astemizols, mizolastīns) u.c., ir kontrindicēta.

*Pimozīds*

Vienlaicīga vienas 2 mg pimozīda devas lietošana cilvēkiem, kuri bija lietojuši 40 mg racēmiskā citaloprāma dienā 11 dienas ilgi, izraisīja pimozīda AUC un Cmax palielināšanos, lai gan visa pētījumā laikā tas nebija konstanti. Vienlaicīgas pimozīda un citaloprāma lietošanas gadījumā vidēji par apmēram 10 ms pagarinājās QT intervāls. Tā kā šī mijiedarbība tika novērota jau pēc mazu pimozīdu devu lietošanas, vienlaicīga citaloprāma un pimozīda lietošana ir kontrindicēta.

*Kombinācijas, kuru gadījumā jāievēro piesardzība*

*Selegilīns (selektīvs MAO-B inhibitors)*

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumā, lietojot vienlaicīgi citaloprāmu (20 mg dienā) un selegilīnu (10 mg dienā) (selektīvs MAO-B inhibitors) nenovēroja klīniski nozīmīgu mijiedarbību. Vienlaicīga citaloprāma un selegilīna (devas, kas lielākas par 10 mg dienā) lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Serotonīnerģiskas zāles*

Litijs un triptofāns: Klīniskajos pētījumos, lietojot citaloprāmu vienlaicīgi ar litiju, nav novērota farmakodinamiska mijiedarbība. Tomēr, ir bijuši ziņojumi par pastiprinātu iedarbību, kad SSAI tika lietoti kombinācijā ar litiju vai triptofānu. Tāpēc vienlaicīgas citaloprāma un šo zāļu lietošanas laikā jāievēro piesardzība. Kā parasti, vajadzētu turpināt regulāru litija līmeņa kontroli.

Vienlaicīga serotonīnerģisku zāļu (piemēram, tramadola, sumatriptāna) lietošana var pastiprināt efektus, kas saistīti ar 5-HT. Kamēr nav pieejama cita informācija, vienlaicīga citaloprāma un 5-HT agonistu, piemēram, sumatriptāna un citu triptānu, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Asiņošana*

Piesardzība ir nepieciešama pacientiem, kas vienlaicīgi ārstējas ar antikoagulantiem, zālēm, kas ietekmē trombocītu funkciju (piemēram, nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), acetilsalicilskābi, dipiramidolu un tiklopidīnu vai citām zālēm (piemēram, netipiskiem antipsihotiskajiem līdzekļiem apakšpunktu), kas var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Zāles, kas pazemina krampju slieksni*

SSAI var pazemināt krampju slieksni. Vienlaicīgi lietojot arī citas zāles, kas spēj pazemināt krampju slieksni (piemēram, antidepresantus (SSAI), neiroleptiskos līdzekļus (butirofenonus, tioksantēnus), meflohīnu, bupropionu un tramadolu), ir ieteicams ievērot piesardzību.

*Elektrokonvulsīva terapija (EKT)*

Nav veikti klīniskie pētījumi, kas noteiktu risku vai ieguvumu, lietojot citaloprāmu elektrošoka terapijas (EKT) laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Asinszāle*

Nevēlamās blakusparādības var būt vairāk sastopamas citaloprāma un ārstniecības augu līdzekļu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), vienlaicīgas lietošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Farmakokinētiskā mijiedarbība nav pētīta.

*Alkohols*

Nav konstatēta ne farmakodinamiskā, ne farmakokinētiskā mijiedarbība starp citaloprāmu un alkoholu. Tomēr, citaloprāma un alkohola kombinācija nav ieteicama.

*Zāles, kas izraisa hipokaliēmiju/hipomagniēmiju*

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas var izraisīt hipokaliēmiju/hipomagniēmiju, jāievēro piesardzība, jo šie stāvokļi var palielināt ļaundabīgas aritmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citaloprāma biotransformāciju par demetilcitaloprāmu nodrošina CYP2C19 (apmēram 38 %), CYP3A4 (apmēram 31 %) un CYP2D6 (apmēram 31 %) citohroma P450 sistēmas izoenzīmi. Fakts, ka citaloprāmu metabolizē vairāk kā viens CYP nozīmē to, ka tā biotransformācijas nomākums ir mazāk ticams, jo viena enzīma nomākumu kompensē citi. Šā iemesla dēļ, vienlaicīgai citaloprāma lietošanai ar citām zālēm medicīniskajā praksē ir mazs zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības risks.

*Ēdiens*

Nav datu, ka ēdiens ietekmētu citaloprāma uzsūkšanos vai citas farmakokinētiskās īpašības.

*Citu zāļu iedarbība uz citaloprāma farmakokinētiku*

Vienlaicīga ketokonazola (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) neizmainīja citaloprāma farmakokinētiku.

*Litijs*

Litija un citaloprāma farmakokinētiskajā pētījumā netika novērota farmakokinētiska mijiedarbība (skatīt iepriekš).

*Cimetidīns, omeprazols un citi CYP2C19 inhibitori*

Cimetidīns (spēcīgs CYP2D6, 3A4 un IA2 inhibitors) izraisīja mērenu citaloprāma vidējās līdzsvara koncentrācijas palielināšanos. Lietojot citaloprāmu vienlaicīgi ar cimetidīnu, ieteicams ievērot piesardzību. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Lietojot escitaloprāmu (citaloprāma aktīvais enantiomērs) vienlaicīgi ar 30 mg omeprazola (CYP2C19 inhibitors) vienu reizi dienā, mēreni (par aptuveni 50 %) palielinājās escitaloprāma koncentrācija plazmā. Tādējādi, gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietoti arī CYP2C19 inhibitori (piemēram, omeprazols, esomeprazols, flukonazols, fluvoksamīns, lansoprazols, tiklopidīns) vai cimetidīns, ir jāievēro piesardzība. Vienlaicīgas terapijas gadījumā, novērojot nevēlamo blakusparādību izpausmes, var būt nepieciešamība samazināt citaloprāma devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Citaloprāma iedarbība uz citu zāļu farmakokinētiku*

Citaloprāms un demetilcitaloprāms ir niecīgi CYP2C9, CYP2E1 un CYP3A4 inhibitori un vāji CYP1A2, CYP2C9 un CYP2D6 inhibitori, salīdzinājumā ar citiem SSAI, kas, kā pierādīts, ir spēcīgi inhibitori.

Lietojot citaloprāmu vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem (klozapīnu un teofilīnu), CYP2C9 (varfarīnu), CYP2C19 (imipramīnu un mefenitoīnu), CYP2D6 (sparteīnu, imipramīnu, amitriptilīnu, risperidonu) un CYP3A4 (varfarīnu, karbamazepīnu (un tā metabolītu karbamazepīna-epoksīdu) un triazolamu) netika novērotas izmaiņas vai arī tās bija nelielas izmaiņas, kam nebija klīniska nozīme.

Nevajadzētu gaidīt farmakokinētisko mijiedarbību, kas balstītos uz saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām.

*CYP2D6 inhibitori*

Escitaloprāms (citaloprāma aktīvais enantiomērs) ir enzīma CYP2D6 inhibitors. Ja escitaloprāma lietošana tiek nozīmēta vienlaicīgi ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē šis enzīms un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, flekainīdu, propafenonu un metoprololu (lietojot sirds mazspējas gadījumā), dažām zālēm, kuras ietekmē CNS darbību un kuras galvenokārt metabolizē CYP2D6, piemēram, antidepresantiem kā dezipramīnu, klomipramīnu un nortriptilīnu, vai antipsihotiskajiem līdzekļiem, kā risperidonu, tioridazīnu un haloperidolu, ir ieteicams ievērot piesardzību. Var būt nepieciešama devas pielāgošana. Lietojot kombinācijā ar metoprololu, metoprolola koncentrācija plazmā palielinājās 2 reizes, bet tas neizraisīja statistiski nozīmīgu metoprolola iedarbības pastiprināšanos uz asinsspiedienu un sirds ritmu.

*Dezipramīns, imipramīns*

Farmakokinētiskā pētījumā netika pierādīta ietekme ne uz citaloprāma, ne uz imipramīna līmeņiem, lai gan dezipramīna, imipramīna primārā metabolīta, līmenis bija paaugstinājies. Kad dezipramīnu lietoja kopā ar citaloprāmu, novēroja dezipramīna koncentrācijas pieaugumu. Šajā gadījumā var būt nepieciešama dezipramīna devas samazināšana.

*Levomepromazīns, digoksīns, karbamazepīns*

Starp citaloprāmu un levomepromazīnu, digoksīnu mijiedarbība (kas liecina, ka citaloprāms nedz inducē, nedz arī inhibē P-glikoproteīnu) vai karbamazepīnu un tā metabolītu karbamazepīnu-epoksīdu nebija novērota farmakokinētiska mijiedarbība.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka citaloprāms var ietekmēt spermas kvalitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ziņojumi par gadījumiem saistībā ar dažu SSAI lietošanu cilvēkiem liecina, ka ietekme uz spermas kvalitāti ir atgriezeniska. Līdz šim nav novērota ietekme uz cilvēku auglību.

Grūtniecība

Apjomīgs datu daudzums par grūtniecēm (vairāk kā 2500 grūtnieces, kas pakļautas citaloprāma iedarbībai) neliecina par nelabvēlīgu feto/neonatālo toksicitāti. Neskatoties uz to, citaloprāmu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumos, un tikai pēc rūpīgas riska/ieguvuma attiecības izvērtēšanas.

Epidemioloģiskie dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, it īpaši vēlīnā grūtniecības stadijā, var palielināt ilgstošas plaušu hipertensijas risku jaundzimušajiem (IPHJ). Novērotais risks ir apmēram 5 gadījumi uz 1000 grūtniecēm. Vispārējā populācijā šis risks ir 1 līdz 2 IPHJ gadījumi uz 1000 grūtniecēm.

Ja grūtniecības beigu stadijās, it īpaši trešajā grūtniecības trimestrī, māte turpina lietot citaloprāmu, jaundzimušajam ir nepieciešama kontrole. Grūtniecības laikā jāizvairās terapiju pārtraukt pēkšņi.

Pēc selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru lietošanas grūtniecības laikā, jaundzimušajiem ir ziņots par zāļu lietošanas atcelšanas simptomiem.

Ja māte vēlīnā grūtniecības stadijā lieto SSAI/SNAI grupas zāles, jaundzimušajam ir iespējami šādi simptomi: respiratorais distress, cianoze, elpas trūkums, krampji, nestabila ķermeņa temperatūra, zīšanas grūtības, vemšana, hipoglikēmija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, trīce, drebuļi, uzbudināmība, letarģija, nepārtrauktas raudas, miegainība un miega traucējumi. Šādus simptomus var izraisīt vai nu serotonīnerģiskie efekti, vai arī zāļu lietošanas atcelšanas simptomi. Vairumā gadījumu minētās komplikācijas parādās nekavējoties vai arī drīz (ātrāk kā 24 stundu laikā) pēc dzemdībām.

Novērojumu dati liecina par paaugstinātu (mazāk nekā 2 reizes) pēcdzemdību asiņošanas risku pēc SSAI/SNAI iedarbības mēnesi pirms dzemdībām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Citaloprāms izdalās mātes pienā. Tiek uzskatīts, ka ar krūti barotais bērns saņems apmēram 5 % no mātes devas, kas aprēķināta pēc ķermeņa masas (mg/kg). Nav novēroti vai arī novērotie gadījumi bijuši nenozīmīgi ar krūti barotajiem bērniem. Tomēr, pieejamā informācija nav pilnīga, lai izvērtētu risku bērnam. Ieteicams ievērot piesardzību. Jāapsver barošanas ar krūti priekšrocības salīdzinājumā ar iespējamajām blakusparādībām bērnam.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Citaloprāms neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Zāles, kas ietekmē psihisko stāvokli, var samazināt spēju pieņemt lēmumus un ātri reaģēt neparedzētās situācijās. Pacienti jāinformē par šiem efektiem un jābrīdina, ka viņu spējas vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var tikt traucētas.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Blakusparādības, kas novērotas lietojot citaloprāmu, parasti ir vieglas un pārejošas. Biežāk tās rodas terapijas pirmajās nedēļās un parasti norimst depresīvajam stāvoklim uzlabojoties.

Sekojošas blakusparādības bija saistītas ar lietotās devas lielumu: pastiprināta svīšana, sausuma sajūta mutē, bezmiegs, miegainība, caureja, slikta dūša un vājums.

Tabulā atspoguļots zāļu nevēlamo blakusparādību sastopamības koeficients (%), kas saistīts ar SSAI un/vai citaloprāma lietošanu vai nu ≥ 1 % pacientu dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos, vai arī pēcreģistrācijas pieredzē.

Sastopamības biežums definēts sekojoši: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA orgānu sistēma** | **Sastopamības biežums** | **Blakusparādības** |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Nav zināmi | Trombocitopēnija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Nav zināmi | Paaugstināta jutība, anafilaktiskas reakcijas |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi | Nav zināmi | Neadekvāta antidiurētiskā hormona sekrēcija (NADHS) |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Bieži | Samazināta apetīte, ķermeņa masas samazināšanās, anoreksija |
| Retāk | Palielināta apetīte, ķermeņa masas palielināšanās |
| Reti | Hiponatriēmija |
| Nav zināmi | Hipokaliēmija |
| Psihiskie traucējumi | Bieži | Uzbudinājums, samazināta dzimumtieksme, trauksme, nervozitāte, apjukums, orgasma traucējumi (sievietēm), neparasti sapņi, apātija |
| Retāk | Agresivitāte, depersonalizācija, halucinācijas, mānija, eiforija, palielināta dzimumtieksme |
| Nav zināmi | Panikas lēkmes, bruksisms, nemiers, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība2 |
| Nervu sistēmas traucējumi | Ļoti bieži | Miegainība, bezmiegs, galvassāpes |
| Bieži | Trīce, parestēzija, reibonis, uzmanības traucējumi, migrēna, amnēzija |
| Retāk | Ģībonis |
| Reti | Grand mal lēkmes, diskinēzija, garšas sajūtu traucējumi |
| Nav zināmi | Krampji, serotonīna sindroms, ekstrapiramidāli traucējumi, akatīzija, kustību traucējumi |
| Acu bojājumi | Retāk | Midriāze |
| Nav zināmi | Redzes traucējumi |
| Ausu un labirinta bojājumi | Bieži | Troksnis ausīs |
| Sirds funkcijas traucējumi | Ļoti bieži | Sirdsklauves |
| Retāk | Bradikardija, tahikardija |
| Nav zināmi | Pagarināts QT intervāls1, supraventrikulāra un ventrikulāra aritmija. tajā skaitā *torsades de pointes* |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | Bieži | Hipertensija |
| Reti | Asiņošana |
| Nav zināmi | Ortostatiska hipotensija |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Bieži | Žāvas, rinīts, sinusīts |
| Retāk | Klepus |
| Nav zināmi | Asiņošana no deguna |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Ļoti bieži | Sausuma sajūta mutē, slikta dūša |
| Bieži | Caureja, vemšana, aizcietējums, dispepsija, vēdera sāpes, meteorisms, pastiprināta siekalu izdalīšanās |
| Nav zināmi | Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (tai skaitā rektāla asiņošana) |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | Reti | Hepatīts |
| Nav zināmi | Novirzes aknu funkcionālajos rādītājos |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Ļoti bieži | Pastiprināta svīšana |
| Bieži | Nieze |
| Retāk | Nātrene, alopēcija, izsitumi, purpura, fotosensitivitātes reakcijas |
| Nav zināmi | Ekhimoze, angioedēma |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Bieži | Mialģija, artaļģija |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | Bieži | Poliūrija |
| Retāk | Urīna aizture |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | Bieži | Impotence, ejakulācijas traucējumi, nespēja ejakulētSievietēm: dismenoreja |
| Retāk | Sievietēm: menorāģija |
| Nav zināmi | Sievietēm: metrorāģija, pēcdzemdību asiņošana\*Vīriešiem: priapisms, galaktoreja |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Bieži | Nespēks |
| Retāk | Tūska |
| Reti | Drudzis |

\* Par šo traucējumu ziņots kā par SSAI/SNAI grupas zālēm raksturīgu ietekmi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Pacientu skaits: citaloprāms/placebo = 1346/545

1 Pēc zāļu nonākšanas tirgū ir ziņots par QT intervāla pagarināšanos un ventrikulāru aritmiju, tajā skaitā *torsades de pointes*, gadījumiem, galvenokārt sieviešu dzimuma pacientēm, pacientiem ar hipokaliēmiju, esošu pagarinātu QT intervālu vai citām sirds slimībām (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. un 5.1. apakšpunktu).

2 Saņemti ziņojumu par pašnāvības domām un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem citaloprāma lietošanas laikā vai drīz pēc tā lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Atcelšanas simptomi, kas novēroti, pārtraucot terapiju*

Citaloprāma terapijas pārtraukšana (īpaši, ja tā notiek strauji) bieži var izraisīt atcelšanas simptomus. Visbiežāk ir ziņots par reiboni, jušanas traucējumiem (ieskaitot parestēziju), miega traucējumiem (tai skaitā bezmiegu un intensīviem sapņiem), uzbudinājumu vai trauksmi, sliktu dūšu un/vai vemšanu, trīci, apmulsumu, svīšanu, galvassāpēm, caureju, sirdsklauvēm, emocionālu nestabilitāti, aizkaitināmību un redzes traucējumiem. Šie simptomi parasti ir viegli līdz mēreni un pašierobežojoši, tomēr dažiem pacientiem tie var būt izteikti un/vai ilgstoši. Tādēļ tad, kad citaloprāma terapija vairs nav nepieciešama, ieteicams terapiju pārtraukt, pakāpeniski samazinot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

*Kaulu lūzumi*

Epidemioloģiskie pētījumi, kas galvenokārt veikti pacientiem, kuri vecāki par 50 gadiem, liecina par palielinātu kaulu lūzumu risku pacientiem, kuri lieto SSAI un tricikliskos antidepresantus. Nav zināms mehānisms, kas izraisa šo risku.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/)

**4.9. Pārdozēšana**

*Toksicitāte*

Visaptveroša klīniskā informācija par citaloprāma pārdozēšanu ir ierobežota un daudzos gadījumos tas ietver vienlaicīgi pārdozēšanu ar citām zālēm/alkoholu. Ziņots par letāliem gadījumiem pārdozējot tikai citaloprāmu, tomēr vairums letālo gadījumu bija saistīti ar citu vienlaicīgi lietoto zāļu pārdozēšanu.

*Simptomi*

Citaloprāma pārdozēšanas gadījumā ziņots par sekojošiem simptomiem: krampji, tahikardija, miegainība, pagarināts QT intervāls, koma, vemšana, trīce, hipotensija, sinkope, sirds apstāšanās, slikta dūša, serotonīna sindroms, satraukums, bradikardija, reibonis, Hisa kūlīšu blokāde, pagarināts QRS, hipertensija, midriāze, *torsades de pointes*, stupors, svīšana, cianoze, hiperventilācija, neiromuskulāra hiperaktivitāte, hiperpireksija un atriāla un ventrikulāra aritmija.

Rabdomiolīze novērota retos gadījumos.

*Ārstēšana*

Nav zināms specifisks citaloprāma antidots. Terapijai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Jāapsver aktivētās ogles, osmotisku caureju veicinošu līdzekļu (piemēram, nātrija sulfāta) lietošana un kuņģa skalošana. Samaņas traucējumu gadījumā pacients jāintubē. Jānovēro EKG un dzīvībai svarīgas pazīmes.

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju/bradiaritmijām, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas var pagarināt QT intervālu, vai arī pacientiem ar vielmaiņas traucējumiem, piemēram, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt EKG novērošanu.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: antidepresants.

**ATĶ kods**: N06AB04

Citaloprāms ir antidepresants ar izteiktu selektīvu inhibējošu darbību uz 5-hidroksitriptamīna (5-HT, serotonīns) atpakaļsaistīšanos.

*Darbības un farmakodinamisko efektu mehānisms*

Ilgstošas ārstēšanas gadījumā pret citaloprāma inhibējošo efektu uz 5-HT atpakaļsaistīšanos tolerances veidošanās nav novērota. Antidepresīvais efekts varētu būt saistīts ar serotonīna atpakaļsaistīšanās specifisko inhibēšanu smadzeņu neironos.

Citaloprāms gandrīz neinhibē noradrenalīna, dopamīna un gamma aminosviestskābes atpakaļsaistīšanos neironos. Citaloprāms neuzrāda vai uzrāda neizteiktu afinitāti pret holīnerģiskiem, histamīnerģiskiem un pret dažādiem adrenerģiskiem, serotonerģiskiem un dopamīnerģiskiem receptoriem.

Citaloprāms ir biciklisks izobenzofurāna atvasinājums, kam nav ķīmiskas līdzības ar tricikliskiem vai tetracikliskiem antidepresantiem, kā arī citiem pieejamajiem depresantiem. Galvenie citaloprāma metabolīti arī ir selektīvā serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, tikai vājākas darbības. Nav ziņots, ka metabolīti palielina kopējo antidepresīvo efektu.

Dubultaklā, placebo kontrolētā EKG pētījumā ar veseliem indivīdiem, lietojot 20 mg dienas devu, izmaiņas no QTc sākuma stāvokļa (*Fridericia* kritērija) bija 7,5 msek (90 % TI 5,9 – 9,1) un 16,7 msek, lietojot 60 mg dienas devu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktus).

**5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

*Uzsūkšanās*

Lietojot iekšķīgi, citaloprāms tiek ātri absorbēts: maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta vidēji pēc 4 (1-7) stundām. Absorbcija nav atkarīga no ēdiena uzņemšanas. Perorālā biopieejamība ir aptuveni 80 %.

*Sadalījums*

Šķietamais izplatīšanās tilpums ir 12-17 l/kg. Plazmas olbaltumvielu saistīšanās ar citaloprāmu un tā metabolītiem ir zem 80 %.

*Biotransformācija*

Citaloprāms metabolizējas par demetilcitaloprāmu, didemetilcitaloprāmu, citaloprām-N-oksīdu un dezaminētu propionskābes atvasinājumu. Propionskābes atvasinājums ir farmakoloģiski neaktīvs. Demetilcitaloprāms, didemetilcitaloprāms un citaloprām-N-oksīds ir selektīvi serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, bet vājāki par pašu citaloprāmu.

Galvenais metabolizējošais enzīms ir CYP2C19. Ir iespējama arī neliela CYP3A4 un CYP2D6 iesaistīšanās.

*Eliminācija*

Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 1 ½ diena. Pēc sistēmiskās lietošanas plazmas klīrenss ir aptuveni 0,3 –0,4 l/min, pēc perorālas lietošanas – aptuveni 0,4 l/min. Citaloprāms galvenokārt tiek izvadīts caur aknām (85 %), bet arī daļēji (15 %) caur nierēm. 12-13 % citaloprāma izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Aknu klīrenss ir aptuveni 0,3 l/min, nieru klīrenss ir 0,05 – 0,08 l/min.

Līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta pēc 1-2 nedēļām. Starp plazmas nemainīgo koncentrāciju un ievadīto devu pastāv lineāra sakarība. Vidējā koncentrācija plazmā 300 nmol/l tiek sasniegta, lietojot 40 mg dienā. Nav skaidras sakarības starp citaloprāma plazmas koncentrāciju un blakusparādībām.

Īpašības, kas attiecināmas uz pacientiem

*Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)*

Sakarā ar palēnināto metabolismu gados vecākiem pacientiem tika atklāts ilgāks eliminācijas pusperiods un zemāki klīrensa rādītāji.

*Aknu darbības traucējumi*

Citaloprāma eliminācija notiek daudz lēnāk pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Citaloprāma eliminācijas pusperiods plazmā ir apmēram divas reizes garāks un citaloprāma līdzsvara koncentrācija ir aptuveni divas reizes augstāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegli vai mēreni pavājinātu nieru darbību citaloprāms tiek izvadīts lēnāk, būtiski neietekmējot citaloprāma farmakokinētiku. Nav pieejama informācija par pacientu ārstēšanu, kam ir izteikti pavājināta nieru darbība (kreatinīna klīrenss mazāks kā 20 ml/min).

*Polimorfisms*

Vājiem metabolizētājiem attiecībā uz CYP2C19 tika novērota divkārt lielāka escitaloprāma koncentrācija plazmā salīdzinājumā ar spēcīgiem metabolizētājiem.

Attiecībā uz vājiem CYP2D metabolizētājiem netika novērotas būtiskas izmaiņas iedarbībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Akūtā toksicitāte

Citaloprāmam ir zema akūtā toksicitāte.

Hroniskā toksicitāte

Hroniskās toksicitātes pētījumos netika atklāti nozīmīgi dati, kas attiektos uz citaloprāma terapeitisku lietošanu.

Reproduktīvie pētījumi

Ņemot vērā reproduktīvās toksicitātes pētījumu datus, nav iemesla īpašām bažām par citaloprāma lietošanu sievietēm reproduktīvā vecumā.

Embriotoksicitātes pētījumos ar žurkām, lietojot devas pa 56 mg/kg dienā, kas izraisa mātītei toksicitāti, novērotas kaulu patoloģijas mugurkaula un ribu rajonā. Plazmas līmenis mātītei bija 2-3 reizes lielāks par terapeitisko koncentrāciju cilvēkam. Žurkām citaloprāms neizraisīja nekādu ietekmi uz auglību, grūsnību un attīstību pēc dzimšanas, taču mazuļiem bija samazināts dzimšanas svars. Citaloprāms un tā metabolīti augļa organismā sasniedz koncentrāciju, kas 10 – 15 reizes pārsniedz koncentrāciju mātes plazmā.

Mutagēnas un kancerogēnas īpašības

Citaloprāmam nepiemīt mutagēnas un kancerogēnas īpašības.

Pētījumi ar dzīvniekiem norāda, ka citaloprāms izraisa auglības koeficienta un grūtniecības koeficienta pazemināšanos, implantāciju skaita samazināšanos un anormālu spermu, lietojot devas, kas krietni augstākas nekā cilvēkiem lietojamās devas.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1 Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols*:

Mannīts

Mikrokristāliskā celuloze

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

*Apvalks*:

Hipromeloze

Makrogols 6000

Titāna dioksīds (E171)

**6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3 Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

**6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Alorit 20 mg tabletes ir iepakotas PVH/PVDH/Al blisteros.

Iepakojumi: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 tabletes (iepakojumā).

100x1 blisters ar tabletēm pa vienai devai.

ABPE-tablešu konteiners ar ZBPE-vāciņu.

Iepakojumi: 30, 60, 100, 250 vai 500 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

UAB „SanoSwiss“

Lvovo g. 25-701,

Vilnius, LT-09320

Lietuva

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

05-0462

**9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005.gada 28.oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008.gada 13.marts.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

08/2021