

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cipralex 10 mg apvalkotās tabletes
Cipralex 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Cipralex 10 mg: katra tablete satur 10 mg escitaloprāma (*Escitalopramum*) (oksalāta veidā)
Cipralex 20 mg: katra tablete satur 20 mg escitaloprāma (*Escitalopramum*) (oksalāta veidā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

10 mg: Ovālas, baltas 8 x 5,5 mm apvalkotās tabletes. Uz tabletēm ir dalījuma līnija un katrā līnijas pusē uzspiests „E” un „L” uz vienas tabletes puses.
20 mg: Ovālas, baltas 11,5 x 7 mm apvalkotās tabletes. Uz tabletēm ir dalījuma līnija un katrā līnijas pusē uzspiests „E” un „N” uz vienas tabletes puses.

10 un 20 mg tabletes var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Depresijas epizožu ārstēšanai.
Panikas lēkmju ar vai bez agorafobijas ārstēšanai.
Sociālās trauksmes (sociālās fobijas) ārstēšanai.
Ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai.
Obsesīvi-kompulsīvo traucējumu ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Nav noteikts drošums dienas devām virs 20 mg.

Depresijas epizožu ārstēšanai

Parasti ordinē 10 mg vienu reizi dienā.

Atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, devu var palielināt maksimāli līdz 20 mg dienā.

Parasti antidepressīvais efekts attīstās pēc 2-4 nedēļām.

Pēc simptomu izzušanas ārstēšana jāturpina vismaz sešus mēnešus, lai panāktu remisijas nostiprināšanos.

Panikas lēkmju ar vai bez agorafobijas ārstēšanai

5 mg sākuma devu ieteicams lietot pirmās nedēļas laikā, pēc tam devu palielinot līdz 10 mg dienā. Turpmāk devu var palielināt maksimāli līdz 20 mg dienā, atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas.

Maksimālais efekts tiek sasniegts apmēram pēc 3 mēnešiem. Ārstēšana jāturpina vairākus mēnešus.

Sociālās trauksmes ārstēšanai

Parastā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Parasti nepieciešamas 2-4 nedēļas, lai iegūtu vērā ņemamu simptomu mazināšanos. Turpmāk, atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas, devu var samazināt līdz 5 mg vai arī palielināt līdz maksimālajai devai 20 mg dienā.

Sociālā trauksme ir slimība ar hronisku raksturu, un atbildes reakcijas nostiprināšanai tiek rekomendēta 12 nedēļu ilga ārstēšana. Ir pētīta ilgtermiņa ārstēšana pacientiem ar atbildes reakciju 6 mēnešus un tās izmantošanu var apsvērt individuāli, lai novērstu atkārtota slimības uzliesmojuma iespēju. Šādā gadījumā ārstēšanas ieguvumus regulāri jāizvērtē.

Sociālā trauksme ir specifiska traucējuma labi definēts diagnostisks termins, un šo diagnozi nevajadzētu jaukt ar pārmērīgu kautrīgumu. Farmakoterapija ir indicēta tikai gadījumos, kad slimība ievērojami traucē profesionālajām un sociālajām aktivitātēm.

Šā veida ārstēšana nav salīdzināta ar kognitīvi biheiviorālo psihoterapiju. Farmakoterapija ir vispārējās terapeitiskās stratēģijas sastāvdaļa.

Ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai

Sākuma deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas devu var palielināt līdz maksimālajai devai – 20 mg dienā.

Pacientiem, kuri reaģē uz terapiju un saņem 20 mg dienā, ilgstoša ārstēšana ir pētīta ne mazāk kā 6 mēnešus. Regulāri jāpārvērtē terapeitiskais ieguvums un devas lielums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Obsesīvi kompulsīvo traucējumu (OKT) ārstēšanai

Sākuma deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas devu var palielināt līdz maksimālajai devai – 20 mg dienā.

Tā kā OKT ir hroniska slimība, pacients ārstējams pietiekamu laika periodu, lai pārlicinātos, ka simptomi ir izzuduši.

Regulāri veicama ārstēšanas ieguvumu un devas atbilstības izvērtēšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem (> 65 g.v.)

Sākuma deva ir 5 mg vienu reizi dienā. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas devu var palielināt līdz 10 mg dienā. (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Cipraleks efektivitāte gados vecākiem cilvēkiem sociālās trauksmes gadījumā nav izpētīta.

Pediatriskā populācija

Cipraleks nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Piesardzību ieteicams ievērot pacientiem ar stipri pavājinātu nieru darbību (CL_{CR} mazāks par 30 ml/min) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirmajām divām ārstēšanās nedēļām ieteicams izmantot 5 mg sākuma devu. Atkarībā no individuālās pacienta atbildes reakcijas, devu var palielināt līdz 10 mg. Smagu aknu darbības traucējumu gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem traucēts metabolisma process ar CYP2C19

Pacientiem, kuriem ir traucējumi metabolisma procesā ar CYP2C19 piedalīšanos, ārstēšanās pirmajās divās nedēļās ieteicams ordinēt 5 mg sākuma devu. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas, devu var palielināt līdz 10 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Terapijas pārtraukšanas radīti simptomi

Jāizvairās no straujas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar escitaloprāmu, deva jāsamazina pakāpeniski laika periodā no vienas līdz divām nedēļām, lai izvairītos no iespējamā zāļu atcelšanas efekta (skatīt 4.4. 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 lēnāk.

Lietošanas veids

Ciprallex ordinē vienu reizi dienā un to var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zāles nedrīkst ordinēt kopā ar neselektīviem un neatgriezeniskās darbības monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAO inhibitoriem), serotonīna sindroma rašanās riska dēļ, kas var izpausties kā uzbudinājums, trīce, hipertermija utml.(skatīt 4.5. apakšpunktu)

Escitaloprāmu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar atgriezeniskās darbības MAO-A inhibitoriem (piem., moklobemīdu) vai atgriezeniskās darbības neselektīvo MAO inhibitoru linezolīdu, jo iespējams serotonīna sindroma rašanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Escitaloprāma lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu QT intervāla pagarināšanos vai iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu.

Escitaloprāma lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sekojošie brīdinājumi attiecas uz visiem SSAI terapeitiskās grupas līdzekļiem (selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem).

Pediatriskā populācija

Pediatriskā populācijā lietot Ciprallex nav atļauts. Klīnisko pētījumu laikā pediatriskajā populācijā, lietojot antidepresantus, suicidālu uzvedību (pašnāvības mēģinājumus un tieksmes) un naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionārismu un dusmas), salīdzinot ar placebo, novēroja biežāk. Ja, ievērojot klīnisku nepieciešamību, lēmums par šāda veida terapiju tomēr tiek pieņemts, pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz pašnāvības tieksmēm. Turklāt trūkst drošuma datu, kas attiecas uz ilgstošas zāļu lietošanas ietekmi uz augšanu, nobriešanu, izziņas spēju un uzvedības attīstību pediatriskajā populācijā.

Paradoksāla trauksme

Dažiem pacientiem ar paniku ārstēšanās ar antidepresantiem sākumā var būt trauksmes simptomu saasināšanās. Šī paradoksālā reakcija parasti izzūd divu nedēļu laikā, turpinot ārstēšanu. Lai novērstu anksioģenās ietekmes iespējamību ieteicams ārstēšanu uzsākt ar mazu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Krampji

Escitaloprāma lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas krampji pirmo reizi vai tie novērojami biežāk (pacienti ar iepriekš diagnosticētu epilepsiju). Pacienti ar nestabilu epilepsiju jāizvairās no SSAI lietošanas, un pacienti ar kontrolētu epilepsiju zāļu lietošanas laikā cieši jāuzrauga.

Mānija

SSAI piesardzīgi jāordinē pacientiem ar māniju/hipomāniju anamnēzē. SSAI lietošana jāpārtrauc visiem pacientiem, kam sākas mānijas fāze.

Cukura diabēts

Pacientiem ar cukura diabētu SSAI var izmainīt glikēmijas kontroles rezultātus (ir iespējama hipo- vai hiperglikēmija). Insulīna un/vai perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devas var būt jāpielāgo.

Pašnāvība/domas par pašnāvību vai stāvokļa klīniska pasliktināšanās

Depresija ir saistīta ar palielinātu pašnāvības domu, sevi apdraudošas uzvedības un pašnāvības risku. Šis risks saglabājas līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai. Tā kā dažās pirmajās vai vairāk ārstēšanas nedēļās var nebūt vērojama uzlabošanās, pacienti stingri jāuzrauga līdz uzlabošanās sasniegšanai. Vispārējā klīniskā praksē ar visiem antidepresantiem ir pašnāvības riska iespējama palielināšanās agrīnās atveseļošanās stadijās.

Arī citi psihiskie stāvokļi, kuru ārstēšanai parakstīts Cipralex, var būt saistīti ar palielinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku. Turklāt šie stāvokļi var būt vienlaikus ar depresiju. Tādēļ, ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem, jāievēro tāda pat piesardzība, kā ārstējot pacientus ar depresiju.

Ir zināms, ka pacientiem, kam anamnēzē ir pašnāvnieciska uzvedība vai domas vai tiem, kam vērojamas izteiktas domas par pašnāvību pirms ārstēšanas sākšanas, ir lielāks pašnāvniecisku domu vai pašnāvības mēģinājumu risks, un viņi ārstēšanas laikā ir rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolēta klīniskā pētījuma meta analīzēs par antidepresantu lietošanu pieaugušajiem ar psihiskiem traucējumiem secināts, ka paaugstināts pašnāvnieciskas uzvedības rašanās risks, lietojot antidepresantus salīdzinājumā ar placebo, bija pacientiem jaunākiem par 25 gadiem. Terapijas laikā pacienti, īpaši paaugstināta riska pacienti, rūpīgi novērojami, īpaši terapijas sākumā vai izmainot devu. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt vai nerodas jebkura klīniskā simptoma pastiprināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai domas vai nerodas neparastas izmaiņas uzvedībā un nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja vērojami šie simptomi.

Akatīzija/psihomotorisks nemiers

SSAI/SNAI lietošana saistīta ar akatīzijas rašanos, ko raksturo subjektīvi nepatīkams vai nogurdinošs nemiers un vajadzība bieži kustēties, ko pavada nespēja mierīgi sēdēt vai stāvēt. Tā visbiežāk rodas pirmajās dažās terapijas nedēļās. Pacientiem, kam rodas šie simptomi, devas palielināšana var būt kaitīga.

Hiponatriēmija

Retos gadījumos SSAI lietošanas laikā ir ziņots par hiponatriēmiju, kuras izcelsmi saista ar izmainītu antidiurētiskā hormona sekrēciju (SIADH). Tā izžūd līdz ar terapijas pārtraukšanu. Īpaši jāuzmanās ārstējot riska grupas pacientus, piemēram, gados vecus pacientus, cirozes slimniekus vai vienlaikus lietojot citus medikamentus, kuri mēdz izraisīt hiponatriēmiju.

Asiņošana

Saņemti ziņojumi par asiņošanas traucējumiem ādā, piemēram, ekhimozēm un purpuru, lietojot SSAI. SSAI/SNAI var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu). Piesardzīgi SSAI jāordinē pacientiem, kuri vienlaikus lieto perorālos antikoagulantus, zāles, kas ietekmē trombocītu funkciju (piem., atipiskie antipsihotiskie līdzekļi un fenotiazīni, vairums triciklisko antidepresantu, acetilsalicilskābe un nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tiklopidīns un dipiridamols), kā arī pacientiem, kuriem ir asiņošanas tendence.

Elektrošoka terapija (ECT)

Jāuzmanās ordinējot SSAI un elektrošoka terapiju, jo pagaidām trūkst klīniskās pieredzes datu par to vienlaikus lietošanu.

Serotonīna sindroms

Ieteicams ievērot piesardzību, vienlaicīgi lietojot escitaloprāmu ar zālēm ar serotonīnerģiskiem efektiem, piemēram, triptāniem (tostarp sumatriptānu), opioīdiem (tostarp tramadolu) un triptofānu. Retos gadījumos ir ziņots par serotonīna sindromu pacientiem, kuri lietojuši SSAI kopā ar serotonīnerģiskiem līdzekļiem. Tāda simptomu kombinācija kā uzbudinājums, trīce, mioklonuss un augsta temperatūra var norādīt uz šī stāvokļa attīstību. Ja tā notiek, tad nekavējoties jāpārtrauc SSAI un serotonīnerģiskā līdzekļa lietošana un jāuzsāk simptomātiska ārstēšana.

Asinszāle

Vienlaicīgi ordinējot SSAI un augu izcelsmes zāles, kuras satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), var pieaugt blakusparādību sastopamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Terapijas pārtraukšanas radīti simptomi

Pārtraucot antidepresantu terapiju, bieži rodas zāļu lietošanas pārtraukšanas radīti simptomi, īpaši ja terapijas pārtraukšana ir strauja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos blakusparādības novērotas 25% pacientu, kas lietoja escitaloprāmu un 15% pacientu, kas lietoja placebo.

Pārtraukšanas radītu simptomu risks var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp devas un devas mazināšanas ātruma.

Visbiežāk pēc escitaloprāma lietošanas pārtraukšanas, novērotas tādas blakusparādības kā: reibonis, traucētas maņas (ieskaitot parestēziju un elektrošoka sajūtu), miega traucējumi (ieskaitot bezmiegu un spilgtus sapņus), uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla nestabilitāte, aizkaitināmība un redzes traucējumi. Pamatā šie simptomi izpaužas viegli vai mēreni, tomēr dažiem tie var izpausties smagi.

Tie parasti novērojami pirmajās dienās pēc terapijas pārtraukšanas, tomēr ļoti reti šādi simptomi novēroti arī ja netīšām izlaista deva.

Parasti šie simptomi ir ierobežoti un izzūd paši no sevis 2 nedēļu laikā, lai gan dažiem pacientiem tie ir novēroti ilgstoši (2 līdz 3 mēnešus ilgi un vēl ilgāk). Tādēļ atkarībā no nepieciešamības, ir ieteicams terapiju pārtraukt pamazām samazinot devu vairāku nedēļu vai mēneša garumā (skatīt 4.2. apakšpunktu „Terapijas pārtraukšanas radīti simptomi”).

Seksuāla disfunkcija

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI)/ serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes 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.

Koronārā sirds slimība

Sakarā ar ierobežotu klīnisko pieredzi, piesardzība lietošanā ir nepieciešama pacientiem ar koronāro sirds slimību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Ir atklāts, ka escitaloprāma lietošana izraisa devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos. Pēc zāļu lietošanas apgrozībā ir ziņots par ventrikulārās aritmijas gadījumiem, ieskaitot *Torsade de Pointes*, pārsvarā sieviešu dzimuma pacientēm, ar hipokaliēmiju vai iepriekš esošu QT intervāla pagarināšanos vai kādu citu sirds slimību (skatīt 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. un 5.1. apakšpunktus).

Piesardzība jāievēro pacientiem, ar ievērojamu bradikardiju, nesen pārciestu akūtu miokarda infarktu vai nekompensētu sirds mazspēju.

Elektrolītu traucējumi, tādi kā hipokaliēmija un hipomagnēmija pastiprina ļaundabīgas aritmijas rašanās risku un tāpēc tas jānovērš pirms escitaloprāma terapijas uzsākšanas.

Ja tiek ārstēti pacienti ar stabilu sirds saslimšanu, pirms terapijas uzsākšanas jāapsver EKG veikšanas iespēja.

Ja escitaloprāma terapijas laikā parādās sirds aritmijas pazīmes, terapija jāpārtrauc un jāveic EKG.

Slēgta kakta glaukoma

SSAI, ieskaitot escitaloprāmu, lietošana var ietekmēt acs zīlītes izmēru, kā rezultātā rodas midriāze. Šī midriāze var sašaurināt acs redzes leņķi, kā rezultātā palielinās acs iekšējais spiediens un rodas slēgta kakta glaukoma, īpaši pacientiem, kas tam ir predisponēti. Tāpēc escitaloprāms lietojams piesardzīgi pacientiem ar slēgta kakta glaukomu vai glaukomu slimības vēsturē.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**Farmakodinamiskā mijiedarbība**Kontrindicētās kombinācijas*Neatgriezeniskas darbības neselektīvie MAOI*

Ir dati par nopietnām reakcijām pacientiem, kuri lieto SSAI kopā ar neatgriezeniskas darbības neselektīvu monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI), un pacientiem, kuri nesen pārtraukuši lietot SSAI un uzsākuši lietot šādu MAOI (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ir daži pacienti, kuriem attīstījies serotonīna sindroms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Escitaloprāmu nedrīkst lietot kombinācijā ar neatgriezeniskas darbības neselektīvu MAOI. Escitaloprāmu drīkst sākt lietot 14 dienas pēc terapijas pārtraukšanas ar neatgriezeniskas darbības MAOI. Jāpaiet vismaz 7 dienām pēc escitaloprāma lietošanas pārtraukšanas, pirms var uzsākt neatgriezeniskas darbības neselektīva MAOI lietošanu.

Atgriezeniskas darbības, selektīvs MAO-A inhibitors (moklobemīds)

Sakarā ar serotonīna sindroma rašanās risku, escitaloprāma kombinācija ar, piem., tādu MAO-A inhibitoru kā moklobemīds, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija izrādās nepieciešama, tad tā jāuzsāk ar minimālo ieteicamo devu un jāpastiprina klīniskā novērošana.

Atgriezeniskas darbības neselektīvs MAO inhibitors (linezolīds)

Antibakteriālais līdzeklis linezolīds ir atgriezeniskas darbības neselektīvais MAO inhibitors un tā lietošana nav nozīmējama pacientiem, kas lieto escitaloprāmu. Ja šo zāļu vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, tad lietojama zemākā ieteicamā deva un pacients rūpīgi klīniski jānovēro (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neatgriezeniskas darbības, selektīvs MAO-B inhibitors (selegelīns)

Lietojot kombinācijā ar selegelīnu (neatgriezeniskas darbības MAO-B inhibitoru) ir jāievēro piesardzība, jo pastāv serotonīna sindroma attīstības risks. Selegelīna devas līdz 10 mg dienā ir droši lietotas kopā ar racēmisko citaloprāmu.

QT intervāla pagarināšanās

Nav veikti pētījumi par farmakokinētisko un farmakodinamisko mijiedarbību starp escitaloprāmu un citām zālēm, kas pagarina QT intervālu. Escitaloprāma un šo zāļu papildinošā iedarbība nav izslēdzama. Tāpēc, escitaloprāma un zāļu, kas pagarina QT intervālu, tādu kā, IA un III klases pretaritmijas līdzekļu, antipsihotisko līdzekļu (piem., fenitiazīna atvasinājumu, pimozīda, haloperidola), triciklisko antidepresantu, dažu pretmikrobu līdzekļu (piem., sparfloksacīna, moksifloksacīna, eritromicīna IV, pentamidīna, pret-malārijas līdzekļu īpaši halofantrīna), dažu antihistamīnu (astemizola, hidroksizīna, mizolastīna) vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.

Kombinācijas, kuru lietošanā jāievēro piesardzība:*Serotonīnērgiskas zāles*

Ordinējot vienlaicīgi ar serotonīnērgiskām zālēm piemēram, opioīdiem (tostarp tramadolu) un triptāniem (tostarp sumatriptānu), iespējama serotonīna sindroma attīstīšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas pazemina krampju sliekšni

SSAI var pazemināt krampju sliekšni. Jāievēro piesardzība lietojot tos vienlaicīgi ar zālēm, kas spēj pazemināt krampju sliekšni (kā tricikliskie un SSAI grupas antidepresanti, neiroleptiskie līdzekļi (fenotiazīna, tioksantēna un butirofenona grupas vielas), meflohīns, bupropions un tramadols).

Litijs, triptofāns

Ir dati par pastiprinātu iedarbību, ja SSAI tiek ordinēts kopā ar litiju vai triptofānu, tādēļ šīs zāles kopā jāordinē piesardzīgi.

Asinszāle

SSAI un asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu zāļu vienlaicīga lietošana var palielināt blakusparādību sastopamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana

Kombinējot escitaloprāmu ar iekšķīgi lietojamajiem antikoagulantiem, piem., varfarīnu, var izmainīties antikoagulatīvā ietekme. Pacienti, kuri iekšķīgi lieto antikoagulantus, uzsākot vai pārtraucot ārstēšanu ar escitaloprāmu, jānodrošina rūpīga koagulācijas sistēmas uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana (NPL) var pastiprināt noslieci uz asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alkohols

Nav gaidāma ne farmakokinētiska, nedz farmakodinamiska mijiedarbība starp escitaloprāmu un alkoholu. Tomēr tāpat kā citu psihotropu medikamentu lietošanas gadījumā, kombinēšana ar alkoholu nav ieteicama.

Zāles, kas izraisa hipokaliēmiju/hipomagnēmiju

Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot zāles, kas izraisa hipokaliēmiju/hipomagnēmiju, jo šie stāvokļi palielina ļaundabīgas aritmijas rašanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbībaCitu zāļu ietekme uz escitaloprāma farmakokinētiku

Escitaloprāma metabolisms galvenokārt notiek ar CYP2C19 starpniecību. CYP3A4 un CYP2D6 arī var sekmēt metabolismu, lai arī mazākā apjomā. Galvenā metabolīta S-DCT (demetilēts escitaloprāms) metabolisms daļēji tiek katalizēts ar CYP2D6.

Ordinējot escitaloprāmu kopā ar 30 mg omeprazola (CYP2C19 inhibitors) vienu reizi dienā, mēreni (par aptuveni 50%) pieaug escitaloprāma koncentrācija plazmā.

Ordinējot escitaloprāmu kopā ar 400 mg cimetidīna (mēreni spēcīgs vispārējs enzīmu inhibitors) divas reizes dienā, mēreni (par aptuveni 70%) pieaug escitaloprāma koncentrācija plazmā. Piesardzība jāievēro, nozīmējot escitaloprāma lietošanu vienlaicīgi ar cimetidīnu. Iespējams nepieciešama devas pielāgošana.

Tādējādi, lietojot zāles kopā ar CYP2C19 inhibitoriem (kā omeprazolu, esomeprazolu, flukonazolu, fluvoksamīnu, lansoprazolu un tiklopidīnu) vai cimetidīnu, ir jāievēro piesardzība. Vienlaicīgas terapijas laikā, pamatojoties uz nevēlamo blakusparādību kontroles rezultātiem, var būt nepieciešams samazināt escitaloprāma devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Escitaloprāma ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Escitaloprāms ir enzīma CYP2D6 inhibitors. Jāuzmanās to ordinējot kopā ar zālēm, kuru metabolismu galvenokārt katalizē šis enzīms, un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, piem., flekainīdu, propofenonu un metoprololu (lietojot sirds mazspējas gadījumā), vai arī lietojot dažus CNS ietekmējošus līdzekļus, kuru metabolismu katalizē galvenokārt CYP2D6, piem., tādus antidepresantus kā dezipramīns,

klomipramīns un nortriptilīns vai arī tādus antipsihotiskos līdzekļus kā risperidonu, tioridazīnu un haloperidolu. Iespējams, ka nepieciešama devas pielāgošana.

Lietojot vienlaikus ar dezipramīnu vai metoprololu (CYP2D6 substrāti), visos gadījumos divkārt palielinājās šo zāļu līmenis plazmā.

In vitro pētījumos tika pierādīts, ka escitaloprāms var būt arī vājš CYP2C19 inhibitors. Tādēļ uzmanīgi jālieto vienlaikus ar zālēm, kuras metabolizē CYP2C19.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīnisko datu apjoms par escitaloprāma lietošanu grūtniecēm ir ierobežots.

Pētījumos ar dzīvniekiem novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cipralex nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav skaidri pamatotas vajadzības. Arī šai gadījumā jāveic rūpīga riska/ieguvumu apsvēršana.

Jaundzimušie jānovēro, ja māte turpina Cipralex lietošanu vēlīnā grūtniecības laikā, īpaši trešā trimestra laikā. Grūtniecības laikā jāizvairās no straujas terapijas pārtraukšanas.

Ja māte vēlīnās grūtniecības stadijās lietojusi SSAI/SNAI, jaundzimušajam var rasties šādi simptomi: elpošanas traucējumi, cianoze, elpošanas apstāšanās, krampji, ķermeņa temperatūras svārstības, barošanas grūtības, vemšana, hipoglikēmija, hipertonus, hipotonuss, hiperrefleksija, trīce, nervozitāte, aizkaitināmība, letargija, nepārtraukta raudāšana, miegainība un miega traucējumi. Šie simptomi var būt vai nu serotonīnēģiskas izpausmes vai lietošanas pārtraukšanas simptomi. Vairumā gadījumu komplikācijas rodas uzreiz vai tuvākā laikā (<24 stundas) pēc dzemdībām.

Epidemioloģiskie dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši grūtniecības beigu posmā, var palielināt jaundzimušo persistējošas plaušu hipertensijas risku (JPPH). Novērotais risks ir aptuveni 5 JPPH gadījumi uz 1000 grūtniecībām. Vispārējā populācijā uz 1000 grūtniecībām JPPH novēro 1-2 gadījumus.

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

Uzskata, ka escitaloprāms izdalās mātes pienā.

Tādēļ terapijas laikā barot ar krūti nav ieteicams.

Fertilitāte

Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem norāda, ka citaloprāms var ietekmēt spermas kvalitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ziņojumi par gadījumiem saistībā ar dažu SSAI lietošanu cilvēkiem norāda, ka efekts uz spermas kvalitāti ir atgriezenisks. Līdz šim nav novērota ietekme uz cilvēka auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lai gan pierādīts, ka escitaloprāms nevājina intelektuālās vai psihomotorās funkcijas, tomēr jebkurš psihoaktīvs līdzeklis var ietekmēt spriešanas vai rīcības spējas. Pacienti jābrīdina par iespējamo zāļu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk blakusparādības ir izteiktas pirmās vai otrās ārstēšanās nedēļas laikā un parasti to intensitāte un biežums samazinās turpmākās ārstēšanās laikā.

Tabulā uzskaitītas novērotās blakusparādības.

Ar SSAI un escitaloprāma lietošanu saistītas, placebo-kontrolētos klīniskos pētījumos un spontānos pēcreģistrācijas ziņojumos novērotas sekojošas blakusparādības, kas sagrupētas pēc orgānu sistēmas klasifikatora un novērošanas biežuma.

Biežums ir ņemts no klīniskajiem pētījumiem; neveicot korekcijas pēc placebo.

Biežums apzīmēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $\leq 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Anafilaktiskas reakcijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Neatbilstoša ADH sekrēcija, hiperprolaktinēmija
Metabolisma un barošanās traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba, pastiprināta ēstgriba, svara pieaugums
	Retāk	Svara samazināšanās
	Nav zināmi	Hiponatriēmija, anoreksija ¹
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme, saspringuma sajūta, neparasti sapņi, pavājināta dzimumtieksme Sievietēm: anorgasmija
	Retāk	Bruksisms, uzbudinājums, nervozitāte, panikas lēkmes, apmulsums
	Reti	Agresija, depersonalizācija, halucinācijas
	Nav zināmi	Mānija, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība ²
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Bezmiegs, miegainība, reiboņi, paraestēzija, trīce
	Retāk	Garšas sajūtas traucējumi, miega traucējumi, sinkope
	Reti	Serotonīna sindroms
	Nav zināmi	Diskinēzija, kustību traucējumi, krampji, psihomotorisks nemiers/akatīzija ¹
Acu slimības	Reti	Midriāze, redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Reti	Tinnīts
Sirds funkcijas traucējumi	Reti	Tahikardija
	Retāk	Bradikardija
	Nav zināmi	QT intervāla pagarināšanās kardiogrammā, ventrikulāra aritmija, ieskaitot <i>Torsade de pointe</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Ortostatiska hipotensija
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Sinusīts, žāvas
	Retāk	Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
	Bieži	Caureja, aizcietējumi, vemšana, sausa mute
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ieskaitot rektālu asiņošanu)

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Nav zināmi	Hepatīts, izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Pastiprināta svīšana
	Retāk	Nātrene, alopēcija, izsitumi, nieze
	Nav zināmi	Ekhimoze, angioedēma
Skeleta muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi	Bieži	Artralģija, mialģija
Nieru un urīnceļu traucējumi	Nav zināmi	Urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Bieži	Vīriešiem: ejakulācijas traucējumi, impotence
	Retāk	Sievietēm: metrorāģija, menorāģija
	Nav zināmi	Galaktoreja, Vīriešiem: priapisms Pēcdzemdību asiņošana ³
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Nogurums, pireksija
	Retāk	tūska

¹ Šīs blakusparādības raksturīgas SSAI terapeitiskai grupai.

² Escitaloprāma terapijas laikā vai drīz pēc terapijas pārtraukšanas ziņots par pašnāvniecisku domu rašanos un pašnāvnieciskām darbībām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

³ Par šo traucējumu ziņots kā par SSAI/SNAI grupas zālēm raksturīgu ietekmi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Pēc produkta laišanas apgrozībā ir ziņots par QT intervāla pagarināšanos un ventrikulārās aritmijas gadījumiem, ieskaitot *Torsade de Pointes*, pārsvarā sieviešu dzimuma pacientēm, ar hipokaliēmiju vai iepriekš esošu QT intervāla pagarināšanos vai kādu citu sirds slimību (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. un 5.1. apakšpunktu).

Zāļu grupai raksturīga ietekme

Epidemioloģiski pētījumi, kas pārsvarā veikti pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, liecina par paaugstinātu kaulu lūzumu risku, ja tiek lietoti SSAI un TCA. Darbības mehānisms, kas paaugstina šo risku, nav zināms.

Simptomi, kas rodas pēc terapijas pārtraukšanas

SSAI/SNAI terapijas beigšana (īpaši, ja tā ir strauja) bieži rada lietošanas pārtraukšanas simptomus.

Visbiežāk ziņots par tādiem simptomiem, kā: reibonis, traucētas maņas (ieskaitot paraestēzi un elektrošoka sajūtu), miega traucējumi (ieskaitot bezmiegu un spilgtus sapņus), uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla nestabilitāte, aizkaitināmība un redzes traucējumi. Parasti šie simptomi ir viegli vai mēreni izteikti un ir ierobežoti, tomēr, dažiem pacientiem tie var būt stipri izteikti un/vai ilgstoši. Tādēļ ieteicams gadījumā, ja escitaloprāma terapija vairs nav nepieciešama, devas samazināšana veicama lēnām ilgākā laika periodā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Zāļu valsts aģentūrai

Jersikas ielā 15

Rīgā, LV 1003

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9 Pārdozēšana

Toksicitāte

Klīniskie dati par escitaloprāma pārdozēšanu ir ierobežoti un daudzos gadījumos tā ir saistīta ar vienlaikus citu zāļu pārdozēšanu. Vairumā gadījumu ziņots par vieglas pakāpes simptomiem, vai to nebija vispār. Reti ziņots par letāliem escitaloprāma viena paša lietošanas pārdozēšanas gadījumiem; vairums no gadījumiem ir saistīti ar vienlaikus lietoto citu zāļu pārdozēšanu. Viena paša escitaloprāma 400 – 800 mg devas tika lietotas, neradot nekādus nopietnus simptomus.

Simptomi

Simptomi, kas ziņoti escitaloprāma pārdozēšanas gadījumos, galvenokārt bija saistīti ar centrālo nervu sistēmu (sākot no reiboņa, trīces un uzbudinājuma līdz reti serotonīna sindroma, krampju un komas gadījumiem), kuņģa un zarnu sistēmu (slikta dūša/vemšana) un kardiovaskulāro sistēmu (hipotensija, tahikardija, QT intervāla pagarināšanās un aritmija) un elektrolītu/šķidruma līdzsvara stāvokli (hipokaliēmija, hiponatriēmija).

Ārstēšana

Specifiska antidota nav. Jānodrošina elpceļu caurlaidība, atbilstoša oksigenācijas un ventilācijas funkcija. Jāapsver kuņģa skalošana un aktivētās ogles lietošana. Kuņģa skalošana jāveic cik vien ātri iespējams pēc iekšķīgas lietošanas. Simptomātiskās atbalsta terapijas laikā jākontrolē sirdsdarbība un dzīvībai svarīgās pazīmes.

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju/bradikardiju, pacientiem, kas vienlaicīgi lieto medicīniskus līdzekļus, kas pagarina QT intervālu, vai pacientiem ar traucētu metabolismu, piem., aknu darbības traucējumiem, pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt EKG.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa:

antidepresanti, selektīvi serotonīna atpakaļsaistes inhibitori

ATĶ kods: N 06 AB 10

Darbības mehānisms

Escitaloprāms ir selektīvs serotonīna (5-HT)-atpakaļsaistes inhibitors ar lielu afinitāti pret primāro saistīšanās vietu. Tas saistās arī pie allostēriskas vietas uz serotonīna pārneseja, bet ar 1000 reizes zemāku afinitāti.

Escitaloprāmam nav vai ir neliela afinitāte pret vairākiem receptoriem, tostarp: 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ un D₂ receptoriem, α₁-, α₂-, β-adrenoreceptoriem, histamīna H₁, muskarīna holīnērgiskajiem, benzodiazepīna un opioīdu receptoriem.

5-HT atpakaļsaistīšanas kavēšana ir vienīgais ticamais darbības mehānisms, kas izskaidro escitaloprāma farmakoloģiskos un klīniskos efektus.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dubultaklā, placebo kontrolētā EKG pētījumā veselīgiem pieaugušajiem tika novērotas QTc izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo (Friderika korekcija) salīdzinot ar sākotnējo, bija 4,3 (90% CI 2,2 6,4) msec 10 mg dienas devas grupā un 10,7 (90% CI 8,6 12,8) msec 30 mg dienas devas grupā (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktus).

Klīniskā efektivitāte

Depresijas epizodes

Trijos no četriem dubultakliem, placebo kontrolētiem īstermiņa (8 nedēļas) pētījumiem konstatēts, ka escitaloprāms ir efektīvs depresijas epizožu akūtās ārstēšanas posmā. Ilgāka laika recidīvu profilakses pētījumā 274 pacientus, kuru stāvoklis pirmās fāzes 8 nedēļu atklātā tipa pētījumā ārstēšanas laikā ar 10 vai 20 mg escitaloprāma dienā uzlabojās, randomizēja, lai otrajā fāzē turpinātu ārstēšanu ar escitaloprāmu iepriekšējā devā vai arī ar placebo līdz pat 36 nedēļām. Šai pētījumā pacientiem, kuri turpināja saņemt escitaloprāmu vēl 36 nedēļas, pagāja ievērojami ilgāks laiks līdz recidīvam nekā tiem pacientiem, kuri saņēma placebo.

Sociālā trauksme

Escitaloprāms izrādījās efektīvs gan trīs īstermiņa (12 nedēļu) pētījumos, gan arī 6 mēnešu recidīva profilakses pētījumā sociālās trauksmes pacientiem ar atbildes reakciju. 24 nedēļu ilgā devas noteikšanas pētījumā konstatēja escitaloprāma efektivitāti 5, 10 un 20 mg devās.

Generalizēta trauksme

Visos četros placebo kontrolētajos pētījumos 10 un 20 mg lielas escitaloprāma dienas devas bija efektīvas.

Apvienotie trīs līdzīga plānojuma pētījumu laikā iegūtie dati par 421 pacientu, ko ārstēja ar escitaloprāmu, un 419 pacientiem, kas saņēma placebo, liecina, ka reakcija uz terapiju iestājās attiecīgi 47,5% un 28,9% pacientu, bet pret terapiju rezistenti bija attiecīgi 37,1% un 20,8% pacientu. Ilgstošu zāļu iedarbību novēroja pēc pirmās terapijas nedēļas.

20 mg lielu escitaloprāma dienas devu efektivitātes noturība ir pierādīta 24 līdz 76 nedēļas ilgā randomizētā efektivitātes noturības pētījumā, kurā tika iekļauti 373 pacienti, kuriem reakciju uz terapiju novēroja sākotnējā 12 nedēļas ilgajā atklātajā pētījumā.

Obsesīvi – kompulsīvie traucējumi

Randomizētā, dubultklā klīniskā pētījumā 20 mg/dienā escitaloprāmu pēc kopējā Y-BOCS punktu skaita atdalīja no placebo pēc 12 nedēļām. Pēc 24 nedēļām, gan 10mg/dienā, gan 20 mg/dienā escitaloprāmam bija labāki rezultāti salīdzinājumā ar placebo.

Pacientiem, kas uzrādīja atbildes reakciju escitaloprāmam 16 nedēļu garā nemarķētā periodā un, kas turpināja piedalīties 24 nedēļas ilgajā randomizētā, dubultklā placebo kontrolētajā periodā, lietojot 10 mg/dienā un 20 mg/dienā uzrādīja recidīva novēršanu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Absorbcija ir gandrīz pilnīga un nav atkarīga no uztura. Vidējais laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (vidējais T_{max}) ir 4 stundas pēc vairākkārtīgām devām. Tāpat kā lietojot racēmisko citaloprāmu, paredzams, ka escitaloprāma absolūtā biopiejamība būs apmēram 80%.

Izkliede

Šķietamais izklijes tilpums (V_d , l/F) pēc iekšķīgas lietošanas ir apmēram 12 līdz 26 l/kg.

Saistība ar plazmas olbaltumiem escitaloprāmam un tā galvenajiem metabolītiem ir mazāka par 80%.

Biotransformācija

Escitaloprāms metabolizējas aknās līdz demetilētiem un didemetilētiem metabolītiem. Tie abi ir farmakoloģiski aktīvi.

Alternatīvi arī slāpekļa oksidējas līdz N-oksīda metabolītu formai. Abi, gan pamatsavienojums, gan metabolīti, daļēji izdalās glikuronoīdu veidā. Pēc vairākkārtīgas devu ievadīšanas vidējā demetilēto un didemetilēto metabolītu koncentrācija parasti ir attiecīgi 28-31% un mazāk par 5% no escitaloprāma koncentrācijas. Escitaloprāma biotransformācija līdz demetilētiem metabolītiem notiek galvenokārt ar CYP2C19 līdzdalību. Iespējama arī enzīmu CYP3A4 un CYP2D6 piedalšanās.

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods ($t_{1/2\beta}$) pēc vairākkārtīgas devas ievadīšanas ir apmēram 30 stundas, un plazmas klīrens pēc iekšķīgas lietošanas (C_{Loral}) ir apmēram 0,6 l/min.

Galveno metabolītu eliminācijas pusperiods ir būtiski garāks.

Escitaloprāms un galvenie metabolīti tiek izvadīti caur aknām (metabolisma ceļā) un nierēm, lielākā daļa no devas izdalās ar urīnu metabolītu veidā.

Linearitāte

Farmakokinētika ir lineāra. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram pēc vienas nedēļas. Vidējā līdzsvara koncentrācija 50 nmol/l (diapazonā no 20 līdz 125 nmol/l) tiek sasniegta, lietojot 10 mg dienā.

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem escitaloprāms eliminējas daudz lēnāk, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Sistēmiskā ekspozīcija (AUC) gados vecākiem cilvēkiem ir par aptuveni 50% augstāka, salīdzinot ar jaunākiem veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (pēc Child-Pugh A un B kritērijiem), salīdzinot ar personām, kuru aknu funkcija ir normāla, escitaloprāma eliminācijas pusperiods ir aptuveni divas reizes ilgāks un iedarbība par aptuveni 60% spēcīgāka (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (CL_{cr} 10-53 ml/min) racēmiskam citaloprāmam bija pagarināts pusperiods un nedaudz palielinājās ekspozīcija. Metabolītu koncentrācija plazmā nav pētīta, bet iespējams, tā palielinās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Polimorfisms

Novērots, ka vājam metabolizētājam attiecībā uz CYP2C19, escitaloprāma koncentrācija plazmā palielinās divas reizes, salīdzinot ar spēcīgu metabolizētāju. Nav novērotas nozīmīgas ietekmes izmaiņas vājam metabolizētājam attiecībā uz CYP2D6 (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Escitaloprāmam nav veikts pilns preklīnisko pētījumu komplekts, jo vienojošie toksikokinētiskie un toksikoloģiskie pētījumi, ko ar escitaloprāmu un citaloprāmu veica žurkām, uzrādīja līdzīgu profilu. Tādēļ visu citaloprāma informāciju var ekstrapolēt attiecībā uz escitaloprāmu.

Salīdzinošos toksikoloģiskos pētījumos žurkām, ievadot zāļu devas, kas izraisīja vispārēju toksicitāti, escitaloprāms un citaloprāms pēc dažām nedēļām izraisīja arī kardiotoxicitāti, tostarp sastrēguma sirds mazspēju. Kardiotoxicitāte vairāk korelēja ar maksimālajām plazmas koncentrācijām nevis ar sistēmisko ekspozīciju (AUC). Maksimālās plazmas koncentrācijas, pie kurām nekāds efekts netika novērots bija ievērojami (8 reizes) augstāks nekā tas, ko sasniedz klīniskā pielietojumā, bet AUC escitaloprāmam bija tikai 3 līdz 4 reizes augstāks nekā ietekme klīniskā pielietojumā. Citaloprāmam S-enantiomēra AUC vērtības bija 6 līdz 7 reizes augstākas nekā ietekme, ko sasniedz zāļu klīniskā pielietojumā.

Šie dati, iespējams, ir saistīti ar pārmērīgo ietekmi uz biogēnajiem amīniem, t.i., sekundāri uz primārajiem farmakoloģiskajiem efektiem, kas izraisa hemodinamisku ietekmi (koronārās plūsmas samazināšanās) un išēmiju. Klīniskā pieredze attiecībā uz citaloprāmu un pieejamie klīnisko pētījumu dati par escitaloprāmu neliecina, ka šīs atrades klīniski korelē.

Novērots fosfolipīdu daudzuma pieaugums dažos audos, piemēram, plaušās, sēklinieku piedēkļos un aknās, žurkām ilgstoši lietojot escitaloprāmu un citaloprāmu. Atrade sēklinieku piedēkļos un aknās tika konstatēta arī līdzīgas ekspozīcijas apstākļos kā cilvēkam. Šis efekts ir atgriezenisks pēc ārstēšanās pārtraukšanas. Fosfolipīdu uzkrāšanās (fosfolipidoze) novērota dzīvniekiem saistībā ar daudzām katjonu amfifilām zālēm. Nav zināms, vai šai parādībai būtu kāda nozīme attiecībā uz cilvēkiem.

Attīstības toksicitātes pētījumā žurkām tika novērots embriotoksisks efekts (samazināts augļa svars un atgriezeniska osifikācijas aizkavēšanās) pie ekspozīcijas, kas AUC izteiksmē bija ievērojami augstāka nekā klīniskajā pielietojumā. Kropļību biežums nepieauga. Pre- un postnatālā pētījumā konstatēja mazuļu pazeminātu izdzīvošanas spēju zīdīšanas periodā pie ekspozīcijas, kas AUC izteiksmē bija ievērojami augstāka nekā klīniskajā pielietojumā.

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. Saistībā ar šo aspektu par escitaloprāmu nav pieejami dati no pētījumiem ar dzīvniekiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
Silificēta mikrokristāliskā celuloze
Talks
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Apvalks:
Hipromeloze
Makrogols 400
Titāna dioksīds (E-171).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH/Alumīnija (caurspīdīgi) blisteri, iepakoti kartona kastītē pa 14; 28; 56; 98 tabletēm; atsevišķu devu iepakojumā pa 49x1; 56x1; 98x1; 100x1 un 500x1 tabletēm (10 un 20 mg).

PVH/PE/PVDH/Alumīnija (balti) blisteri, iepakoti kartona kastītē pa 14; 20; 28; 50; 100; 200 tabletēm (10 un 20 mg).

Augsta blīvuma polietilēna trauciņš (ABPE) pa 100 (10 un 20mg), pa 200 (10 mg) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby,
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Cipralex 10 mg: 07 – 0298
Cipralex 20 mg: 07 – 0300

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007.gada 31.oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 17. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2023