**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Elicea 5 mg apvalkotās tabletes

Elicea 10 mg apvalkotās tabletes

Elicea 20 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena apvalkotā tablete satur 5 mg, 10 mg vai 20 mg escitaloprāma (kā 6,39 mg, 12,78 mg vai 25,56 mg escitaloprāma oksalāta) (*escitalopramum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viena apvalkotā tablete satur 51,3 mg, 102,6 mg vai 205,3 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete

5 mg tabletes: baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpām malām.

10 mg un 20 mg tabletes: baltas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Tableti var sadalīt vienādās devās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Depresijas epizožu ārstēšana.

Panikas ar agorafobiju vai bez tās ārstēšana.

Sociālas trauksmes (sociālas fobijas) ārstēšana.

Ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai.

Obsesīvi–kompulsīvu traucējumu ārstēšana.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Dienas devu, kuru lielums pārsniedz 20 mg, lietošanas drošums nav pierādīts.

Devas

Depresijas epizodes

Parastā deva ir 10 mg reizi dienā. Atkarībā no pacienta individuālās reakcijas šo devu var palielināt līdz maksimālajai – 20 mg dienā.

Parasti, lai panāktu iedarbību uz depresiju, nepieciešamas 2 – 4 nedēļas. Pēc simptomu izzušanas reakcijas nostiprināšanai nepieciešama vismaz 6 mēnešus ilga ārstēšana.

Panika ar agorafobiju vai bez tās

Pirms devas palielināšanas līdz 10 mg dienā, pirmo nedēļu ieteicams lietot 5 mg lielu sākumdevu. Atkarībā no pacienta individuālās reakcijas devu var palielināt vēl vairāk – līdz maksimālajai devai 20 mg dienā. Maksimālais efekts tiek sasniegts aptuveni pēc 3 mēnešiem. Šādas terapijas ilgums ir vairāki mēneši.

Sociālā trauksme

Parastā deva ir 10 mg reizi dienā. Parasti, lai panāktu simptomu atvieglošanu, nepieciešamas 2 – 4 nedēļas. Atkarībā no pacienta individuālās reakcijas šo devu vēlāk var samazināt līdz 5 mg vai palielināt līdz maksimālajai devai – 20 mg dienā.

Sociālā trauksme ir slimība ar hronisku norisi, un reakcijas nostiprināšanai ir ieteicama 12 nedēļas ilga ārstēšana. Ir pētīta 6 mēnešus ilga reaģējošu pacientu ārstēšana un tās nepieciešamību recidīvu profilaksei var apsvērt individuāli. Ar regulāriem starplaikiem jāpārvērtē ārstēšanas sniegtais ieguvums.

Sociālā trauksme ir labi definēts diagnostisks termins, kas apzīmē specifiskus traucējumus, kurus nedrīkst sajaukt ar pārāk izteiktu kautrīgumu. Farmakoloģiska ārstēšana indicēta tikai tad, ja ievērojami traucētas profesionālās un sociālās aktivitātes.

Šī terapijas veida vieta salīdzinājumā ar kognitīvo un uzvedības terapiju nav vērtēta. Farmakoloģiskā terapija ir kopējās ārstēšanas stratēģijas daļa.

Ģeneralizēta trauksme

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 preparāta, ilgstoša ārstēšana ir pētīta ne mazāk kā 6 mēnešus. Regulāri jāpārvērtē terapeitiskais ieguvums un devas lielums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Obsesīvi – kompulsīvie traucējumi

Sākumdeva ir 10 mg reizi dienā. Atkarībā no pacienta individuālās reakcijas šo devu var palielināt līdz maksimālajai – 20 mg dienā.

Tā kā OKT ir hroniska slimība un lai nodrošinātu, ka pacientiem nav simptomu, viņi jāārstē pietiekami ilgi.

Ar regulāriem starplaikiem jāpārvērtē ārstēšanas sniegtais ieguvums un devas lielums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (pēc 65 gadu vecuma)

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

Escitaloprāma efektivitāte sociālas trauksmes ārstēšanai gados vecākiem pacientiem nav pētīta.

Pediatriskā populācija

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam Elicea lietot nav atļauts (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (KLCR < 30 ml/min) ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pavājināta aknu darbība

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirmo divu terapijas nedēļu laikā ieteicama 5 mg liela dienas sākumdeva. Atkarībā no pacienta individuālās reakcijas šo devu var palielināt līdz 10 mg dienā. Attiecībā uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama piesardzība un īpaši rūpīga devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vāji CYP2C19 metabolizētāji

Pacientiem, par kuriem zināms, ka viņi attiecībā uz CYP2C19 ir vāji metabolizētāji, pirmo divu terapijas nedēļu laikā ieteicama 5 mg liela dienas sākumdeva.

Atkarībā no pacienta individuālās reakcijas šo devu var palielināt līdz 10 mg dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Atcelšanas simptomi, ko novēro, pārtraucot terapiju

No pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas ir jāizvairās. Lai samazinātu atcelšanas reakciju risku, pārtraucot ārstēšanu ar escitaloprāmu, deva pakāpeniski jāsamazina vismaz 1 - 2 nedēļas ilgā laika posmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas parādās nepanesami simptomi, var apsvērt terapijas turpināšanu ar iepriekš ordinēto devu. Vēlāk ārsts var turpināt devas samazināšanu, tomēr tas jādara vēl pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Elicea deva jālieto vienu reizi dienā – kopā ar uzturu vai bez tā.

**4.3. Kontrindikācijas**

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

Serotonīnerģiskā sindroma (raksturīgs ar ažitāciju, trīci, hipertermiju u. c.) riska dēļ, kontrindicētavienlaicīga terapija ar *neselektīvajiem* neatgriezeniskas darbības monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīnerģiskā sindroma riska dēļ, kontrindicēta kombinēta escitaloprāma un *atgriezeniskas* darbības MAO-A inhibitoru (piemēram, moklobemīda) vai *atgriezeniskas darbības neselektīva* MAO inhibitora linezolīda lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kam diagnosticēts pagarināts QT intervāls, kā arī pacientiem ar pārmantotu gara QT intervāla sindromu, escitaloprāms ir kontrindicēts.

Escitaloprāms kontrindicēts vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Turpmākie īpašie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas uz visu SSAI terapeitisko grupu (selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem).

Pediatriskā populācija

Līdz 18 gadu vecu bērnu un pusaudžu ārstēšanai lietot escitaloprāmu nav atļauts. Klīnisko pētījumu laikā salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, starp ar antidepresantiem ārstētajiem bērniem un pusaudžiem biežāk tika novērota suicīda uzvedība (pašnāvības mēģinājumi un domas par pašnāvību) un naidīgums (galvenokārt agresivitāte, opozicionāra uzvedība un dusmas). Ja sakarā ar klīnisku nepieciešamību tomēr tiek pieņemts lēmums par šādu terapiju, pacients rūpīgi jānovēro attiecība uz pašnāvnieciskiem simptomiem. Turklāt nav ilgtermiņa drošības datu par bērniem un pusaudžiem attiecībā uz viņu augšanu un nobriešanu, kā arī izziņas spējas un uzvedības attīstību.

Paradoksāla trauksme

Dažiem pacientiem ar paniku antidepresantu lietošanas sākumā iespējama trauksmes simptomu pastiprināšanās. Šī paradoksālā reakcija parasti izzūd divu turpmāko terapijas nedēļu laikā. Lai mazinātu trauksmi izraisošās iedarbības iespēju, ieteicams lietot mazu sākumdevu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Krampji

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

Mānijas

Pacientiem, kuru anamnēzē ir mānija/hipomānija, SSAI jālieto piesardzīgi.

Visiem pacientiem, kuriem sākas maniakālā fāze, SSAI lietošana ir jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Cukura diabēta slimniekiem SSAI lietošana var izmainīt glikēmijas kontroli (iespējama hipoglikēmija vai hiperglikēmija). Var būt jāpielāgo insulīna un/vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu deva.

Pašnāvība/domas par pašnāvību vai stāvokļa klīniska pasliktināšanās

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu domu par pašnāvību, pašsakropļošanās un pašnāvību (pašnāvību mēģinājumu) risku. Šis risks saglabājas, līdz pacientam iestājas nozīmīga remisija. Tā kā pirmo terapijas nedēļu (vai ilgākā laikā) stāvokļa uzlabošanās var neiestāties, pacienti līdz šādam uzlabojumam rūpīgi jānovēro. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnajās atveseļošanās stadijās var palielināties pašnāvības risks.

Ar palielinātu pašnāvnieciskas uzvedības risku var būt saistīti arī citi garīgie traucējumi, kuru dēļ var būt nozīmēts escitaloprāms. Turklāt šie stāvokļi var būt vienlaicīgi ar depresiju. Tādēļ tie paši piesardzības pasākumi, kuri jāveic, ārstējot pacientus ar depresiju, jāveic arī, ārstējot pacientus ar citām garīgajām slimībām.

Pacienti, kuru anamnēzē ir pašnāvības mēģinājumi, kā arī pacienti ar spēcīgi izteiktām pašnāvnieciskām idejām pirms terapijas sākuma ir pakļauti lielākam domu par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu riskam un terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro. Ar placebo kontrolētu ar pieaugušiem pacientiem ar garīgiem traucējumiem veiktu antidepresantu klīnisko pētījumu rezultātu metaanalīzes rezultāti ir pierādījuši, ka pacienti, kuri jaunāki par 25 gadiem, antidepresantu lietošanas laikā ir pakļauti lielākam pašnāvības mēģinājumu riskam nekā, lietojot placebo.

Vienlaicīgi ar zāļu lietošanu nepieciešama rūpīga pacientu uzraudzība (minētais īpaši attiecas uz lielam riskam pakļautiem pacientiem, kā arī agrīnajām terapijas stadijām un laiku pēc devas maiņas).

Pacienti (un pacientu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību ievērot visus klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumus, pašnāvības mēģinājumus vai domas par pašnāvību, kā arī neparastas uzvedības izmaiņas un šādu simptomu gadījumos nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.

Akatīzija/psihomotors nemiers

SSAI/SNAI lietošana bijusi saistīta ar akatīzijas attīstību, kas raksturīga ar subjektīvi nepatīkamu vai stresu izraisošu nemieru un tieksmi kustēties, kam bieži pievienojas nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt. Šīs parādības visvairāk ir iespējamas dažu pirmo terapijas nedēļu laikā. Pacientiem, kuriem attīstās minētie simptomi, devas palielināšana var būt kaitīga.

Hiponatriēmija

SSAI lietošanas laikā retos gadījumos aprakstīta hiponatriēmija, ko var būt izraisījusi neatbilstoša antidiurētiskā hormona sekrēcija un kas parasti izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Attiecībā uz riskam pakļautiem pacientiem, piemēram, gados vecākiem pacientiem vai cirozes slimniekiem, vai vienlaicīgi lietojot citus medikamentus, kuri mēdz izraisīt hiponatriēmiju, jāievēro piesardzība.

Asiņošana

SSAI lietošanas laikā ir aprakstītas ar ādas asiņošanu raksturīgas patoloģijas, piemēram, ekhimozes un purpura. SSAI/SNAI var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto SSAI, ieteicams ievērot piesardzību – jo īpaši tad, ja viņi vienlaicīgi lieto perorālos antikoagulantus vai zāles, par kurām zināms, ka tās ietekmē trombocītu funkciju (piemēram, atipiskos antipsihotiskos līdzekļus un fenotiazīna grupas vielas, lielāko daļu triciklisko antidepresantu, acetilsalicilskābi un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), tiklopidīnu un dipiridamolu), kā arī pacientiem ar diagnosticētu asiņošanas tendenci.

EŠT (elektrošoka terapija)

Klīniskā pieredze par vienlaicīgu SSAI lietošanu un EŠT ir ierobežota, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību.

Serotonīnerģiskais sindroms

Ja escitaloprāmu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kam raksturīga serotonīnerģiska iedarbība, piemēram, sumatriptānu vai citiem triptāniem, tramadolu, buprenorfīnu un triptofānu, ieteicams ievērot piesardzību.

Retos gadījumos pacientiem, kuri SSAI lietojuši vienlaicīgi ar serotonīnerģiskajām zālēm, ir aprakstīts serotonīnerģiskais sindroms, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu). Uz šī stāvokļa attīstību var norādīt tādu simptomu kā ažitācijas, trīces, mioklonijas un hipertermijas kombinācija. Ja parādās šādi simptomi, ārstēšana ar SSAI un serotonīnerģiskajām zālēm nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk simptomātiska terapija.

Ja lietošana vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Asinszāle

Vienlaicīgas SSAI un asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu augu līdzekļu lietošanas rezultātā var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atcelšanas simptomi, ko novēro, pārtraucot terapiju

Pēc terapijas pārtraukšanas bieži novēro atcelšanas simptomus – jo īpaši tad, ja pārtraukšana ir pēkšņa (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīnisko pētījumu laikā pēc terapijas beigām novērotās nevēlamās blakusparādības bija aptuveni 25 % ar escitaloprāmu ārstēto pacientu un 15 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Atcelšanas simptomu attīstības risks var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp arī no terapijas ilguma un lietotās devas lieluma, kā arī tās samazināšanas ātruma. Visbiežāk aprakstītās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (arī parestēzijas un elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas), miega traucējumi (arī bezmiegs un intensīvi sapņi), ažitācija vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla labilitāte, aizkaitināmība un redzes traucējumi. Parasti šie simptomi ir viegli vai vidēji smagi, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi.

Pēc terapijas pārtraukšanas tie parasti parādās dažu pirmo dienu laikā, tomēr ļoti retos gadījumos šādi simptomi ir aprakstīti pacientiem, kuri nejauši izlaiduši devu.

Parasti šie simptomi ir īslaicīgi un izzūd 2 nedēļu laikā, tomēr dažiem pacientiem tie var būt ilgstoši (ilgt 2 – 3 mēnešus vai vairāk). Tādēļ, pārtraucot terapiju, ieteicams escitaloprāma devu atbilstoši pacienta vajadzībām pakāpeniski samazināt vairākas nedēļas vai mēnešus ilgā laika posmā (skatīt 4.2. apakšpunktu „Atcelšanas simptomi, ko novēro, pārtraucot terapiju”).

Koronārā sirds slimība

Tā kā klīniskā pieredze ir ierobežota, attiecībā uz pacientiem ar koronāro sirds slimību ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Konstatēts, ka escitaloprāms atkarībā no tā devas lieluma pagarina QT intervālu. Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīti QT intervāla pagarināšanās un ventrikulāras aritmijas, tostarp *Torsades de pointes*, gadījumi (galvenokārt sievietēm, kā arī pacientiem ar hipokaliēmiju vai jau pagarinātu QT intervālu, vai citām sirds slimībām; skatīt 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. un 5.1. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību, zāles lietojot pacientiem ar izteiktu bradikardiju vai pacientiem, kam nesen bijis akūts miokarda infarkts vai ir nekompensēta sirds mazspēja.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi, piemēram, hipokaliēmija un hipomagniēmija, palielina bīstamas aritmijas risku, tādēļ pirms escitaloprāma lietošanas uzsākšanas tie jānovērš.

Ārstējot pacientus ar stabilizētu sirds slimību, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver nepieciešamība novērtēt EKG.

Ja escitaloprāma lietošanas laikā rodas sirds aritmijas pazīmes, zāļu lietošana jāpārtrauc un jāveic EKG.

Slēgta kakta glaukoma

SSAI, ieskaitot escitaloprāmu, var ietekmēt acs zīlītes lielumu, izraisot midriāzi. Midriāzes efekts var sašaurināt acs leņķi, izraisot paaugstinātu intraokulāro spiedienu un slēgta kakta glaukomu, īpaši predisponētiem pacientiem. Tādēļ escitaloprāms būtu jālieto piesardzīgi pacientiem ar slēgta kakta glaukomu vai ar iepriekš bijušu glaukomu.

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.

Laktoze

Elicea satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju.

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

**Farmakodinamiskā mijiedarbība**

Kontrindicētās kombinācijas:

*Neatgriezeniskas darbības neselektīvie MAOI*

Pacientiem, kuri saņēmuši SSAI kombinācijā ar neselektīvajiem neatgriezeniskas darbības monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem, kā arī pacientiem, kuri nesen pārtraukuši ārstēšanos ar SSAI un sākuši lietot minētos MAOI, aprakstīti nopietnu reakciju gadījumi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Dažos gadījumos pacientiem attīstījās serotonīnerģiskais sindroms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kombinācijā ar neselektīvajiem neatgriezeniskas darbības MAOI, escitaloprāms ir kontrindicēts. Escitaloprāma lietošanu atļauts sākt 14 dienas pēc tam, kad pārtraukta ārstēšana ar neatgriezeniskas darbības MAOI. Pirms neatgriezeniskas darbības neselektīva MAOI lietošanas sākuma jāpaiet vismaz 7 dienām pēc escitaloprāma lietošanas pārtraukšanas.

*Atgriezeniskas darbības selektīvais MAO-A inhibitors (moklobemīds)*

Serotonīnerģiskā sindroma riska dēļ, escitaloprāma un MAO-A inhibitoru, piemēram, moklobemīda, kombinācijas lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja apstiprinās šādas kombinācijas lietošanas nepieciešamība, lietošana jāsāk ar minimālajām ieteicamajām devām un jāpastiprina klīniskā kontrole.

*Atgriezeniskas darbības neselektīvs MAO inhibitors (linezolīds)*

Antibiotiskais līdzeklis linezolīds ir atgriezeniskas darbības neselektīvs MAO inhibitors un to nav atļauts lietot pacientiem, kurus ārstē ar escitaloprāmu. Ja apstiprinās šādas kombinācijas lietošanas nepieciešamība, stingras klīniskās kontroles apstākļos jālieto minimālās devas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Neatgriezeniskas darbības selektīvais MAO-B inhibitors (selegilīns)*

Tā kā pastāv serotonīnerģiskā sindroma risks, lietojot kombinācijā ar selegilīnu, kas ir neatgriezeniskas darbības MAO-B inhibitors, jāievēro piesardzība. Vienlaicīgi ar racēmisko citaloprāmu droši ir lietotas līdz 10 mg lielas selegilīna dienas devas.

*QT intervāla pagarināšanās*

Escitaloprāma farmakokinētiskā un farmakodinamiskā mijiedarbība ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu, nav pētīta. Nav iespējams izslēgt escitaloprāma un šo zāļu savstarpēji papildinošu iedarbību. Tādēļ vienlaicīga escitaloprāma un zāļu, kuras pagarina QT intervālu, piemēram, IA un III grupas antiaritmisko līdzekļu, antipsihotisko līdzekļu (piemēram, fenotiazīna atvasinājumu, pimozīda, haloperidola u. c.), triciklisko antidepresantu, dažu pretmikrobu līdzekļu (piemēram, sparfloksacīna, moksifloksacīna, eritromicīna (intravenozi), pentamidīna vai pretmalārijas zāļu (īpaši halofantrīna)) vai dažu prethistamīna līdzekļu (astemizola vai mizolastīna), lietošana ir kontrindicēta.

Kombinācijas, kas jālieto piesardzīgi

*Serotonīnerģiskās zāles*

Lietošana vienlaicīgi ar serotonīnerģiskajām zālēm (piemēram, tramadolu, buprenorfīnu, sumatriptānu un citiem triptāniem) var izraisīt serotonīnerģisko sindromu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Zāles, kas pazemina krampju slieksni*

SSAI lietošana var pazemināt krampju slieksni. Vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas var pazemināt krampju slieksni (piemēram, tricikliskos antidepresantus vai SSAI), neiroleptiskos līdzekļus (fenotiazīna grupas vielas, tioksantīna atvasinājumus un butirofenona grupas vielas), meflohīnu, bupropionu un tramadolu), jāievēro piesardzība.

*Litijs, triptofāns*

Gadījumos, kad SSAI tika lietots vienlaicīgi ar litiju vai triptofānu, ir aprakstīta iedarbības pastiprināšanās, tādēļ SSAI kopā ar šīm zālēm jālieto piesardzīgi.

*Asinszāle*

Vienlaicīgas SSAI un asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu augu līdzekļu lietošanas rezultātā var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Asiņošana*

Escitaloprāmu kombinējot ar perorālajiem antikoagulantiem, iespējamas asins koagulāciju nomācošās iedarbības izmaiņas. Pacientiem, kuri saņem perorālos antikoagulantus, escitaloprāma lietošanas sākumā un pēc tās beigām jānodrošina rūpīga koagulācijas parametru kontrole (4.4. skatīt apakšpunktu). Vienlaicīga nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana (NPL) var pastiprināt noslieci uz asiņošanu (4.4. skatīt apakšpunktu).

*Alkohols*

Farmakodinamiska vai farmakokinētiska mijiedarbība starp escitaloprāmu un alkoholu nav paredzama. Tomēr tāpat kā citu psihotropo zāļu lietošanas gadījumā, kombinācija ar alkoholu nav ieteicama.

*Zāles, kas izraisa hipokaliēmiju/hipomagnēmiju*

Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot hipokaliēmiju/hipomagnēmiju izraisošas zāles, jo tas var palielināt ļaundabīgu aritmiju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**Farmakokinētiskā mijiedarbība**

Citu zāļu ietekme uz escitaloprāma farmakokinētiku

Escitaloprāma metabolismu galvenokārt pastarpina CYP2C19. Lai gan mazākā apjomā, metabolismu var veicināt arī CYP3A4 un CYP2D6. Šķiet, ka galvenā metabolīta S-DTC (demetilētā escitaloprāma) metabolismu daļēji katalizē CYP2D6.

Vienlaicīga escitaloprāma un 30 mg lielu omeprazola (CYP2C19 inhibitora) devu lietošana vienu reizi dienā vidēji izteikti (par aptuveni 50 %) palielināja escitaloprāma koncentrāciju plazmā.

Vienlaicīga escitaloprāma un 400 mg lielu cimetidīna (vidēji spēcīga visu enzīmu inhibitora) devu lietošana divas reizes dienā vidēji izteikti (par aptuveni 70%) palielināja escitaloprāma koncentrāciju plazmā. Lietojot escitaloprāmu kombinācijā ar cimetidīnu, ieteicams ievērot piesardzību. Var būt jāpielāgo deva.

Tādēļ vienlaicīgas CYP2C19 inhibitoru (piemēram, omeprazola, esomeprazola, flukonazola, fluvoksamīna, lansoprazola un tiklopidīna) vai cimetidīna lietošanas gadījumos jāievēro piesardzība. Vienlaicīgas terapijas gadījumā, pamatojoties uz nevēlamo blakusparādību monitoringa rezultātiem, var būt jāsamazina escitaloprāma deva.

Escitaloprāma ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Escitaloprāms ir enzīma CYP2D6 inhibitors. Ieteicams ievērot piesardzību, escitaloprāmu lietojot vienlaicīgi ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē šis enzīms un kam raksturīgs šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, flekainīdu, propofenonu un metoprololu (lietojot sirds mazspējas gadījumā) vai dažām zālēm, kas iedarbojas uz CNS un ko galvenokārt metabolizē CYP2D6, piemēram, antidepresantiem (dezipramīnu, klomipramīnu un nortriptilīnu vai antipsihotiskajiem līdzekļiem, piemēram, risperidonu, tioridazīnu un haloperidolu). Var būt jāpielāgo deva.

Vienlaicīgas dezipramīna vai metoprolola lietošanas rezultātā abos gadījumos divas reizes palielinājās šo abu CYP2D6 substrātu koncentrācija plazmā.

*In vitro* veikto pētījumu laikā pierādīts, ka escitaloprāms var arī nedaudz nomākt CYP2C19 aktivitāti. Vienlaicīgi lietojot zāles, ko metabolizē CYP2C19, ieteicams ievērot piesardzību.

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

Grūtniecība

Par escitaloprāma ietekmi uz grūtniecību pieejami tikai ierobežoti klīniskie dati. Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecības laikā lietot escitaloprāmu atļauts tikai absolūtu indikāciju gadījumos un pēc rūpīgas riska/ieguvuma attiecības analīzes.

Ja māte escitaloprāmu ir turpinājusi lietot arī vēlīno grūtniecības stadiju (īpaši 3. trimestra) laikā, jaundzimušais ir jānovēro. Grūtniecības laikā jāizvairās no pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ja māte vēlīno grūtniecības stadiju laikā ir lietojusi SSAI/SNAI, jaundzimušajiem ir iespējami šādi simptomi: respirators distress, cianoze, elpas trūkums, krampji, nestabila ķermeņa temperatūra, zīšanas traucējumi, vemšana, hipoglikēmija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, trīce, muskuļu raustīšanās, uzbudināmība, letarģija, nepārtrauktas raudas, miegainība un miega traucējumi. Šādus simptomus var izraisīt vai nu serotonīnerģiskā iedarbība vai atcelšanas sindroms. Lielākajā daļā gadījumu šīs komplikācijas parādās tūlīt vai drīz (ne ilgāk kā pēc 24 stundām) pēc dzemdībām.

Epidemioloģisko pētījumu laikā iegūtie dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā (īpaši grūtniecības vēlīnajās stadijās) jaundzimušajam var palielināt pastāvīgas pulmonālas hipertensijas (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN) risku. Novērotais risks atbilst aptuveni 5 gadījumiem uz 1000 grūtniecībām. Kopējā populācijā uz 1000 grūtniecībām ir 1 - 2 PPHN gadījumi.

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

Paredzams, ka escitaloprāms izdalīsies cilvēka mātes pienā. Tādēļ terapijas laikā barot bērnu ar krūti bērnu 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 neietekmē prāta spējas vai psihomotoro veiktspēju, visas psihoaktīvās zāles var radīt spriešanas spēju vai iemaņu traucējumus.

Pacienti jābrīdina par iespējamo ietekmi uz viņu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamās blakusparādības visbiežāk parādās pirmajā vai otrajā terapijas nedēļā un, terapiju turpinot, to intensitāte un biežums mazinās.

Nevēlamās zāļu lietošanas izraisītās blakusparādības, par kurām zināms, ka tās izraisa SSAI lietošana, ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā, kā arī spontānajos ziņojumos turpmāk ir aprakstītas arī saistībā ar escitaloprāma lietošanu, sistematizējot pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma.

Biežums ir noteikts pēc klīnisko pētījumu rezultātiem, neveicot korekcijas pēc placebo.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz <1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10 000) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija**  |

 |

|  |
| --- |
| **Biežums**  |

 |

|  |
| --- |
| **Blakusparādība**  |

 |
|

|  |
| --- |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  |

 | Nav zināmi |  Thrombocitopēnija |
|

|  |
| --- |
| Imūnās sistēmas traucējumi  |

 | Reti |

|  |
| --- |
| Anafilaktiskas reakcijas  |

 |
|

|  |
| --- |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi  |

 | Nav zināmi |

|  |
| --- |
| Neatbilstoša ADH izdalīšanās  |

 |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Bieži |

|  |
| --- |
| Samazināta ēstgriba, pastiprināta ēstgriba, svara pieaugums |

 |
| Retāk |  Svara samazināšanās |
| Nav zināmi |

|  |
| --- |
| Hiponatriēmija, anoreksija1 |

 |
|

|  |
| --- |
| Psihiskie traucējumi  |

 | Bieži |

|  |
| --- |
| Trauksme, nemiers, neparasti sapņi,pavājināta dzimumtieksmeSievietēm: anorgasmija  |

 |
| Retāk |

|  |
| --- |
| Bruksisms, ažitācija, 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/akatīzija1  |

 |
|

|  |
| --- |
| Acu slimības  |

 | Retāk |

|  |
| --- |
| Midriāze, redzes traucējumi  |

 |
|

|  |
| --- |
| Ausu un labirinta bojājumi  |

 | Retāk |

|  |
| --- |
| Tinnīts  |

 |
|

|  |
| --- |
| Sirds funkcijas traucējumi  |

 | Retāk |

|  |
| --- |
| Tahikardija  |

 |
| Reti |

|  |
| --- |
| Bradikardija  |

 |
| Nav zināmi |  Pagarināts QT elektrokardiogrammā, ventrikulāra aritmija, ieskaitot *Torsade de pointes* |
|

|  |
| --- |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi  |

 | Nav zināmi |

|  |
| --- |
| Ortostatiska hipotensija  |

 |
|

|  |
| --- |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, 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 žults izvades sistēmas 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 un saistaudu sistēmas bojājumi  |

 | Bieži |

|  |
| --- |
| Artraļģija, miaļģija  |

 |
|

|  |
| --- |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  |

 | Nav zināmi |

|  |
| --- |
| Urīna aizture  |

 |
|

|  |
| --- |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  |

 | Bieži |

|  |
| --- |
| Vīriešiem: ejakulācijas traucējumi, impotence  |

 |
| Retāk |

|  |
| --- |
| Sievietēm: metrorāģija, menorāģija |

 |
| Nav zināmi |

|  |
| --- |
| Galaktoreja, pēcdzemdību asiņošana3Vīriešiem: priapisms  |

 |
|

|  |
| --- |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  |

 | Bieži |

|  |
| --- |
| Nogurums, pireksija  |

 |
| Retāk | Tūska |

1 Šīs blakusparādības raksturīgas SSAI terapeitiskai grupai.

2 Gadījumi, kad bijušas domas par pašnāvību un novēroti pašnāvības mēģinājumi, bijuši escitaloprāma lietošanas laikā vai drīz pēc terapijas pārtraukšanas (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

Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīti QT intervāla pagarināšanās un ventrikulāras aritmijas, tostarp *torsades de pointes* gadījumi (galvenokārt sievietēm, kā arī pacientiem ar hipokaliēmiju vai jau pagarinātu QT intervālu, vai citām sirds slimībām; skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. un 5.1. apakšpunktu).

Grupai raksturīga ietekme

Epidemioloģiskajos pētījumos, kas galvenokārt veikti pacientiem no 50 gadu vecuma, ir pierādīta kaulu lūzumu riska palielināšanās pacientiem, kuri lieto SSAI un TCA. Mehānisms, kas rada šādu risku, nav zināms.

Atcelšanas simptomi, ko novēro, pārtraucot terapiju

SSAI/SNAI lietošanas pārtraukšana (īpaši tad, ja tā ir pēkšņa) bieži izraisa atcelšanas simptomus. Visbiežāk aprakstītās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (arī parestēzijas un elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas), miega traucējumi (arī bezmiegs un intensīvi sapņi), ažitācija vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla labilitāte, aizkaitināmība un redzes traucējumi. Parasti šīs parādības ir vieglas vai vidēji smagas un izzūd spontāni, tomēr dažiem pacientiem tās var būt smagas un/vai ilgstošas. Tādēļ gadījumos, kad ārstēšana ar escitaloprāmu vairāk nav nepieciešama, tā jāpārtrauc pakāpeniski, lēni samazinot devu (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 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

Klīniskie dati par escitaloprāma pārdozēšanu ir ierobežoti un daudzi gadījumi ir saistīti ar vienlaicīgu citu zāļu pārdozēšanu. Lielākajā daļā gadījumu aprakstītie simptomi bija viegli vai to vispār nebija. Nāves gadījumi tikai pēc escitaloprāma pārdozēšanas aprakstīti reti. Lielākā daļa gadījumu bija saistīti ar vienlaicīgi lietoto zāļu pārdozēšanu. Bez nekādiem smagiem simptomiem ir ieņemtas 400 - 800 mg lielas escitaloprāma devas.

Simptomi

Aprakstītajos escitaloprāma pārdozēšanas gadījumos novērotie simptomi galvenokārt bija saistīti ar centrālo nervu sistēmu (robežās no reiboņa, trīces un ažitācijas līdz retiem serotonīnerģiskā sindroma, krampju un komas gadījumiem), kuņģa – zarnu traktu (novērota slikta dūša/vemšana) un sirds – asinsvadu sistēmu (novērota hipotensija, tahikardija, QT intervāla pagarināšanās un aritmija), kā arī elektrolītu/cirkulējošā šķidruma līdzsvara traucējumiem (hipokaliēmija un hiponatriēmija).

Terapija

Specifiska antidota nav. Jānodrošina un jāuztur elpceļu caurlaidība, kā arī pietiekama skābekļa apgāde un elpošana. Jāapsver kuņģa skalošana un aktivētās ogles lietošana. Pēc perorālas zāļu ieņemšanas pēc iespējas drīzāk jāskalo kuņģis. Līdztekus vispārējiem uzturošiem pasākumiem ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un organisma stāvokļa galvenos parametrus.

Pēc zāļu pārdozēšanas pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju/bradiaritmijām, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, un pacientiem ar metabolisma pārmaiņām, piemēram, aknu darbības traucējumiem, ieteicams kontrolēt EKG.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: antidepresanti, selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori,

ATĶ kods: N06AB10

Darbības mehānisms

Escitaloprāms ir selektīvs serotonīna (5-HT) atpakaļsaistes inhibitors ar augstu afinitāti pret primāro piesaistes vietu. Tas ar 1000 reizes zemāku afinitāti saistās arī ar serotonīna transporta struktūras allostērisko piesaistes vietu.

Escitaloprāmam nav raksturīga afinitāte (vai arī tā ir vāja) pret daudziem receptoriem, tostarp arī 5-HT1A, 5-HT2, DA D1 un D2 receptoriem, kā arī α1-, α2- un β-adrenoceptoriem, histamīna H1 receptoriem, muskarīnholīnerģiskajiem, benzodiazepīnu un opioīdu receptoriem.

5-HT atpakaļsaistes nomākšana ir vienīgais ticamais mehānisms, kas izskaidro escitaloprāma farmakoloģisko un klīnisko iedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kas tika veikts ar veseliem brīvprātīgajiem, 10 mg lielas dienas devas EKG QTc intervālu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (koriģējot pēc Friderīcija) pagarināja par attiecīgi 4,3 msek (90 % TI 2,2; 6,4), bet 30 mg lielas supraterapeitiskas dienas devas – par 10,7 msek (90 % TI 8,6; 12,8) (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Depresijas epizodes*

Triju (no 4) dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu īslaicīgu (8 nedēļas ilgu) pētījumu laikā ir konstatēts, ka escitaloprāms ir efektīvs akūtai depresijas epizožu ārstēšanai. Ilgstoša recidīvu profilakses pētījuma laikā 274 pacienti, kuri uz terapiju reaģēja sākotnējās, 8 nedēļas ilgās nemaskētās ārstēšanas fāzes laikā, saņemot 10 vai 20 mg lielas escitaloprāma dienas devas, tika randomizēti iedalīti turpmākai līdz 36 nedēļas ilgai tās pašas devas vai placebo lietošanai. Šī pētījuma laikā pacientiem, kuri turpināja saņemt escitaloprāmu, nākamajās 36 nedēļās laiks līdz recidīvam bija ievērojami ilgāks nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

*Sociālā trauksme*

Escitaloprāms bija efektīvs gan 3 īslaicīgu (12 nedēļas ilgu) pētījumu laikā, gan pacientiem, kuri reaģēja uz terapiju 6 mēnešus ilga sociālas trauksmes recidīvu novēršanas pētījuma laikā. 24 nedēļas ilga devu meklējumu pētījuma laikā ir pierādīta 5, 10 un 20 mg lielu escitaloprāma devu efektivitāte.

*Ģeneralizēta 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*

Randomizēta dubultmaskēta klīniska pētījuma laikā 20 mg lielu escitaloprāma dienas devu lietošana no placebo lietošanas sāka atšķirties pēc 12 nedēļām (vērtējot pēc Y-BOCS kopējā rezultāta). Pēc 24 nedēļām par placebo bija pārāka gan 10 mg, gan 20 mg escitaloprāma dienas deva.

10 mg un 20 mg lielu escitaloprāma dienas devu efektivitāte recidīvu profilaksei ir pierādīta pacientiem, kuri uz escitaloprāma lietošanu reaģēja 16 nedēļas ilgā nemaskētā perioda laikā un tika iekļauti 24 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā ar placebo kontrolētā periodā.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

*Uzsūkšanās*

Absorbcija ir gandrīz pilnīga un nav atkarīga no ēšanas (pēc atkārtotām devām vidējais laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (vidējais Tmax) ir 4 stundas). Tāpat kā racēmiskā citaloprāma gadījumā, ir paredzams, ka escitaloprāma absolūtā biopieejamība ir aptuveni 80 %.

*Sadalījums*

Pēc perorālas lietošanas šķietamais izkliedes tilpums (Vd,β/F) ir aptuveni 12 - 26 l/kg. Escitaloprāma un tā galveno metabolītu saistība ar plazmas proteīniem ir mazāka par 80 %.

*Biotransformācija*

Escitaloprāms aknās metabolizējas par demetilētiem un didemetilētiem metabolītiem. Abas šīs vielas ir farmakoloģiski aktīvas. Alternatīvi ir iespējama slāpekļa grupas oksidēšanās, veidojot N-oksīda tipa metabolītu. Gan cilmjvielas, gan metabolītu ekskrēcija daļēji notiek glikuronīdu formā. Pēc atkārtotām devām demetil- un didemetilmetabolītu koncentrācijas parasti ir 28 – 31 % un < 5 % no attiecīgās escitaloprāma koncentrācijas. Escitaloprāma biotransformācija par demetilēto metabolītu galvenokārt notiek ar CYP2C19 starpniecību. Ir iespējama zināma veicinoša enzīmu CYP3A4 un CYP2D6 dalība.

*Eliminācija*

Pēc atkārtotām devām eliminācijas pusperiods (t½β) ilgst aptuveni 30 stundas, bet perorāli ieņemtās vielas plazmas klīrenss (Cloral) ir aptuveni 0,6 l/min. Galveno metabolītu eliminācijas pusperiods ir ievērojami ilgāks. Tiek pieņemts, ka escitaloprāma un tā galveno metabolītu eliminācija notiek gan caur aknām (metaboliski), gan caur nierēm un ka lielākās devas daļas ekskrēcija notiek kopā ar urīnu metabolītu formā.

Linearitāte

Farmakokinētika ir lineāra. Stabila vielas koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 1 nedēļas laikā. Lietojot 10 mg lielas dienas devas, vidējā sasniegtā stabilā koncentrācija ir 50 nmol/l (robežās no 20 līdz 125 nmol/l).

Gados vecāki pacienti (pēc 65 gadu vecuma)

Salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem escitaloprāma eliminācija no gados vecāku pacientu organisma ir lēnāka. Salīdzinājumā ar jauniem veseliem brīvprātīgajiem sistēmiskās iedarbības (AUC) intensitāte gados vecākiem pacientiem ir par aptuveni 50 % lielāka (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vājāka aknu darbība

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B smaguma pakāpe pēc *Child-Pugh* kritērijiem) escitaloprāma eliminācijas pusperiods bija aptuveni par 60 % ilgāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vājāka nieru darbība

Lietojot racēmisko citaloprāmu, pacientiem ar vājāku nieru darbību (KLKR 10 - 53 ml/min) novērota neliela iedarbības intensitātes palielināšanās. Metabolītu koncentrācija plazmā nav pētīta, tomēr tā var būt paaugstināta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Polimorfisms

Ir novērots, ka attiecībā uz CYP2C19 vājajiem metabolizētājiem escitaloprāma koncentrācija plazmā ir divas reizes lielāka nekā cilvēkiem ar izteikti aktīvu šo metabolisma ceļu. Attiecībā uz CYP2D6 vājajiem metabolizētājiem nozīmīgas iedarbības intensitātes izmaiņas nav novērotas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pilns konvencionālo escitaloprāma preklīnisko pētījumu komplekss nav veikts, jo ar žurkām veikto toksikokinētisko un toksikoloģisko pilotpētījumu laikā novērotās escitaloprāma un citaloprāma īpašības ir līdzīgas. Tādējādi visu informāciju par citaloprāmu var attiecināt arī uz escitaloprāmu.

Salīdzinošajos toksikoloģiskajos pētījumos ar žurkām pēc dažas nedēļas ilgas devu, kas izraisīja vispārēju toksicitāti, lietošanas, escitaloprāms un citaloprāms izraisīja toksisku ietekmi uz sirdi, tostarp arī sastrēguma sirds mazspēju. Šķiet, ka pastāvēja korelācija starp šo kardiotoksicitāti un maksimālo koncentrāciju plazmā, nevis sistēmiskās iedarbības intensitāti (AUC).

Augstākās koncentrācijas plazmā, kas neizraisīja iedarbību, bija 8 reizes lielākas par tām, kas tiek sasniegtas klīniskajā praksē, kamēr escitaloprāma AUC bija tikai 3 - 4 reizes lielāks par to, kas tiek sasniegts klīniskajā praksē. Citaloprāma gadījumā S enantiomēra AUC vērtības bija 6 - 7 reizes lielākas par tām, kas sasniegtas klīniskajā praksē. Šie konstatētie fakti varētu būt saistīti ar pārāk izteikto ietekmi uz biogēnajiem amīniem, t. i., pēc primārās farmakoloģiskās iedarbības, kā rezultātā novēro ietekmi uz hemodinamiku (plūsmas samazināšanos koronārajos asinsvados) un išēmiju. Tomēr precīzs žurku kardiotoksicitātes mehānisms nav skaidrs. Klīniskā pieredze par citaloprāma un escitaloprāma lietošanu nenorāda, ka pastāv klīniska korelācija starp šiem konstatētajiem faktiem.

Žurkām pēc ilgākas escitaloprāma un citaloprāma lietošanas dažos audos, piemēram, plaušās, sēklinieku piedēkļos un aknās, ir konstatēts palielināts fosfolipīdu daudzums. Sēklinieku piedēkļos un aknās minētais konstatēts gadījumos, kad iedarbības intensitāte ir līdzīga intensitātei cilvēka organismā. Pēc lietošanas pārtraukšanas šī parādība ir atgriezeniska. Fosfolipīdu uzkrāšanās (fosfolipidoze) dzīvnieku organismā ir novērota saistībā ar daudzu amfifilus katjonus saturošu zāļu lietošanu. Vai šim fenomenam ir ievērojama nozīme attiecībā uz cilvēku, nav zināms.

Ar žurkām pētot toksisku ietekmi uz attīstību gadījumos, kad kā AUC izteiktā iedarbības intensitāte pārsniedza to, kas tiek sasniegta klīniskajā praksē, tika novērota embriotoksiska iedarbība (samazināta augļa ķermeņa masa un atgriezeniska osifikācijas aizkavēšanās). Anomāliju biežuma palielināšanās netika novērota.

Pre- un postnatālo pētījumu laikā gadījumos, kad kā AUC izteiktā iedarbības intensitāte pārsniedza to, kas tiek sasniegta klīniskajā praksē, tika konstatēta samazināta dzīvildze zīdīšanas periodā.

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*

Laktozes monohidrāts

Krospovidons

Povidons

Mikrokristāliska celuloze

Preželatinizēta kukurūzas ciete

Magnija stearāts

*Tabletes apvalks*

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Laktozes monohidrāts

Makrogols

Triacetīns

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

OPA/Al/PVH folijas – Al folijas blisteri ar 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 vai 200 apvalkotajām tabletēm kārbiņā.

Baltas ABPE tablešu pudelītes ar PP vāciņu pa 250 apvalkotajām tabletēm (kārbiņā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

5 mg: 09-0376

10 mg: 09-0377

20 mg: 09-0378

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 5. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 4. oktobris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

10/2021

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.