

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Escitalopram Actavis 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg escitaloprāma (oksalāta veidā) (*Escitalopramum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Ovālas, abpusēji izliektas, baltas apvalkotās tabletes (izmērs 6,4 mm x 9,25 mm) ar dalījuma līniju vienā pusē un sānu malās un otrā pusē marķētas ar „E”. Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Depresijas epizožu ārstēšana.
Panikas ar agorafobiju vai bez tās ārstēšana.
Sociālas trauksmes (sociālas fobijas) ārstēšana.
Ģeneralizētas trauksmes ārstēšana.
Obsesīvi – kompulsīvu traucējumu ārstēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

Depresijas epizodes

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

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

Panika ar agorafobiju vai bez tās

Pirms devas palielināšanas līdz 10 mg dienā pirmo nedēļu ieteicams lietot 5 mg lielu sākuma devu.

Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas devu var palielināt vēl vairāk – līdz maksimālajai devai 20 mg dienā.

Maksimālais efekts tiek sasniegts pēc aptuveni 3 mēnešiem. Šādas terapijas ilgums ir vairāki mēneši.

Sociālā trauksme

Parastā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Parasti, lai panāktu simptomu atvieglošanu, nepieciešamas 2 – 4 nedēļas. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes 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 atbildes reakcijas nostiprināšanai ir ieteicama 12

nedēļas ilga ārstēšana. Ir pētīta 6 mēnešus ilga reaģējošu pacientu ilgtermiņa 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 uzvedības terapiju nav izvērtēta. Farmakoloģiskā terapija ir kopējās ārstēšanas stratēģijas daļa.

Generalizēta trauksme

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

Ir pētīta vismaz 6 mēnešus ilga reaģējošu pacientu ilgstoša ārstēšana ar 20 mg escitaloprāma. Ar regulāriem starplaikiem jāpārvērtē ārstēšanas sniegtais ieguvums un devas lielums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Obsesīvi – kompulsīvi traucējumi (OKT)

Sākuma deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes 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 (vecāki par 65 gadiem)

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

Escitaloprāma efektivitāte sociālas trauksmes ārstēšanai gados vecākiem pacientiem nav pētīta.

Pediatriskā populācija

Escitalopram Actavis nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirmo divu terapijas nedēļu laikā ieteicama 5 mg/dienā liela sākuma deva. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas šo devu var palielināt līdz 10 mg dienā. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams ievērot piesardzību, un īpaši rūpīgi jāpielāgo deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vāji CYP2C19 metabolizētāji

Pacientiem, kuri ir vāji CYP2C19 metabolizētāji, pirmo divu terapijas nedēļu laikā ieteicama 5 mg/dienā liela sākuma deva. Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas šo devu var palielināt līdz 10 mg dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Atcelšanas simptomi, ko novēro, pārtraucot terapiju

Jāizvairās no pēkšņas šo zāļu lietošanas pārtraukšanas. Lai samazinātu abstinences reakciju risku, pārtraucot ārstēšanu ar escitaloprāmu, deva pakāpeniski jāsamazina 1 - 2 nedēļas ilgā laika posmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai pārtraucot terapiju parādās nepanesami simptomi, var apsvērt terapijas atsākšanu ar iepriekš nozīmēto devu. Vēlāk ārsts var turpināt devas samazināšanu, tomēr tas jā dara vēl pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Escitalopram Actavis deva jālieto vienu reizi dienā – ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām.

4.3. Kontrindikācijas

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

Sakarā ar serotonīnērgiskā sindroma ar uzbudinājumu, trīci, hipertermiju u.c. (skatīt 4.5. apakšpunktu) iespējamo risku, ir kontrindicēta vienlaicīga terapija ar neselektīvajiem neatgriezeniskajiem monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAO inhibitoriem).

Serotonīnērgiskā sindroma riska dēļ kontrindicēta kombinēta escitaloprāma un *atgriezenisko* MAO-A inhibitoru (piemēram, moklobemīda) vai *atgriezeniskā neselektīvā* MAO inhibitora linezolīda lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Escitaloprāma lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu pagarinātu QT intervālu vai iedzimtu pagarināta QT sindromu.

Escitaloprāma un citu zāļu, kas var pagarināt QT intervālu, vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (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 Atpakaļsaistīšanas Inhibitoriem*).

Pediatriskā populācija

Escitalopram Actavis nevajadzētu lietot, ārstējot pediatrisku populāciju. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumiem un domām par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību, dusmas) biežāk novēroja klīniskos pētījumos ar pediatriskiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar antidepresantiem, salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja ar placebo. Ja, ņemot vērā klīnisko nepieciešamību, tiek pieņemts lēmums uzsākt šo ārstēšanu, pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz pašnāvnieciskiem simptomiem. 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, uzsākot terapiju ar antidepresantiem, iespējama trauksmes simptomu pastiprināšanās. Šī paradoksālā reakcija parasti izzūd divu turpmāko terapijas nedēļu laikā. Lai samazinātu trauksmi izraisošās iedarbības iespēju, ieteicams lietot mazu sākuma devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Krampji

Escitaloprāma lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem pirmo reizi attīstās krampji vai arī palielinās krampju rašanās biežums (pacientiem ar epilepsijas diagnozi anamnēzē). Pacientiem ar nestabilu epilepsiju no SSAI lietošanas jāizvairās, bet pacienti ar kontrolētu epilepsiju rūpīgi jānovēro.

Mānija

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir mānija/hipomānija, SSAI jālieto piesardzīgi. Visiem pacientiem, kuriem sākas maniākālā fāze, SSAI lietošana ir jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Cukura diabēta slimniekiem SSAI lietošana var izmainīt glikēmijas kontroli (iespējama hipoglikēmija vai hiperglikēmija). Var būt nepieciešams pielāgot insulīna un/vai perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devu.

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 Escitalopram Actavis, var būt saistīti ar palielinātu 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.

Metaanalīzes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, lietojot antidepresantus pieaugušiem pacientiem ar garīgiem traucējumiem, ir pierādījuši, ka pacienti, kuri jaunāki par 25 gadiem, antidepresantu lietošanas laikā ir pakļauti lielākam pašnāvības mēģinājumu riskam, nekā lietojot placebo. 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 jāvērsas pie ārsta.

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 visdrīzāk ir iespējamās 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 (ADH) sekrēcija un kas parasti izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Attiecībā uz riskam pakļautiem pacientiem, piemēram, gados vecākiem pacientiem vai cirozes slimniekiem, vai arī vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas izraisa hiponatriēmiju, jāievēro piesardzība.

Asiņošana

SSAI lietošanas laikā ir aprakstītas ar ādas asiņošanu saistītas 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 nesteroidos 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.

Serotonīna sindroms

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

Retos gadījumos pacientiem, kuri SSAI lietojuši vienlaicīgi ar serotonīnērgiskajām zālēm, ir aprakstīts serotonīna sindroms. Par šī stāvokļa attīstību var norādīt tādu simptomu kā, piemēram, uzbudinājuma, trīces, mioklonijas un hipertermijas, kombinācija. Ja parādās šādi simptomi, ārstēšana ar SSAI un serotonīnērgiskajām zālēm nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk simptomātiska terapija.

Asinszāle

Vienlaicīgas SSAI un asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu augu izcelsmes 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, tai skaitā 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), 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 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 nejausi izlaiduši devu.

Parasti šie simptomi ir īslaicīgi un izzūd 2 nedēļu laikā, tomēr dažiem pacientiem tie var būt ilgstoši (ilgst 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*”).

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.

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

Ir pierādīts, ka escitaloprāms izraisa no devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos. Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par QT intervāla pagarināšanos un ventrikulāru aritmiju, tajā skaitā *torsades de pointes*, gadījumiem, galvenokārt sievietēm 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. apakšpunktu). Piesardzība jāievēro pacientiem ar izteiktu bradikardiju, kā arī pacientiem ar nesenu akūtu miokarda infarktu vai dekompensētu sirds mazspēju.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi, piemēram, hipokaliēmija un hipomagnēmija, palielina ļaundabīgas aritmijas risku, un tie pirms escitaloprāma terapijas uzsākšanas ir jākorrigē.

Ja tiek ārstēti pacienti ar stabilu sirds slimību, pirms terapijas sākuma ieteicams apsvērt elektrokardiogrammas (EKG) izmeklējumu veikšanu.

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

Slēgta kakta glaukoma

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

Palīgviela

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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 šādus MAOI, aprakstīti nopietnu reakciju gadījumi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Dažos gadījumos pacientiem attīstījās serotonīna sindroms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Escitaloprāms ir kontrindicēts kombinācijā ar neselektīvajiem, neatgriezeniskas darbības MAOI.

Escitaloprāma lietošanu atļauts sākt 14 dienas pēc tam, kad pārtraukta ārstēšana ar neatgriezeniskas darbības MAOI, un vismaz vienu dienu pēc tam, kad pārtraukta ārstēšana ar atgriezeniskas darbības MAOI (RIMA) moklobemīdu. Pirms neselektīvo, neatgriezeniskas darbības MAOI lietošanas sākuma jāpaiet vismaz 7 dienām pēc escitaloprāma lietošanas pārtraukšanas.

Atgriezeniskas darbības selektīvais MAO-A inhibitors (moklobemīds)

Serotonīna sindroma risks 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 mazākajām 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 serotonīna sindroma risks, lietojot kombinācijā ar selegilīnu, kas ir neatgriezeniskas darbības MAO-B inhibitors, jāievēro piesardzība. Vienlaicīgi ar racēmisko citaloprāmu droši ir lietotas līdz pat 10 mg lielas selegilīna dienas devas.

Pagarināts QT intervāls

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

Kombinācijas, kas jālieto piesardzīgi

Serotonīnērgiskās zāles

Lietošana vienlaicīgi ar serotonīnērgiskajām zālēm (piemēram, tramadolu, buprenorfinu, sumatriptānu un citiem triptāniem) var izraisīt serotonīna sindromu.

Zāles, kas pazemina krampju sliekšni

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

Litijs, triptofāns

Gadījumos, kad SSAI tika lietots vienlaicīgi ar litiju saturošiem līdzekļiem vai triptofānu, ir aprakstīta

iedarbības pastiprināšanās, tādēļ SSAI vienlaicīgi ar šīm zālēm jālieto piesardzīgi.

Asinszāle

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

Asiņošana

Escitaloprāmu kombinējot ar perorālajiem antikoagulantiem, iespējamās asins koagulāciju nomācošās iedarbības izmaiņas. Pacienti, kuri saņem perorālos antikoagulantus, escitaloprāma lietošanas sākumā un pēc tās beigām jānodrošina rūpīga koagulācijas parametru kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. 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

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas var izraisīt hipokaliēmiju/hipomagnēmiju, jāievēro piesardzība, jo šīs zāles var palielināt ļaundabīgas aritmijas 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 vienlaicīgi ar cimetidīnu, ieteicams ievērot piesardzību. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

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 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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, propafenonu 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. Pētījumos ar

dzīvniekiem pierādīta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecības laikā lietot Escitalopram Actavis atļauts tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā un tikai pēc rūpīgas riska/ieguvuma attiecības analīzes.

Ja māte escitaloprāmu ir turpinājusi lietot arī vēlīnā grūtniecības stadijā, it īpaši pēdējā grūtniecības trimestrī, jaundzimušais ir jānovēro. Jāizvairās no pēkšņas lietošanas pārtraukšanas grūtniecības laikā. Ja māte vēlīnā grūtniecības stadijā laikā ir lietojusi SSAI/SNAI, jaundzimušajiem ir iespējami šādi simptomi: respirators distress, cianoze, elpas trūkums, krampji, nestabila ķermeņa temperatūra, zīšanas traucējumi, vemšana, hipoglikēmija, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, trīce, muskuļu raustīšanās, uzbudināmība, letargija, nepārtrauktas raudas, miegainība un miega traucējumi. Šos simptomus var izraisīt vai nu serotonīnērgiskā iedarbība, vai atcelšanas sindroms. Lielākajā daļā gadījumu šīs komplikācijas parādās tūlīt vai drīz (ne vēlāk kā pēc 24 stundām) pēc dzemdībām.

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

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 nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka citaloprāms var ietekmēt spermas kvalitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Gadījuma ziņojumi, kas saņemti cilvēkiem saistībā ar dažu SSAI lietošanu, liecina, ka ietekme uz spermas kvalitāti ir atgriezeniska. Līdz šim nav novērota ietekme uz cilvēku 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 izraisīt 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 parasti samazinās.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Ar SSAI un escitaloprāma lietošanu saistītas placebo-kontrolētos klīniskos pētījumos un spontānos pēcreģistrācijas ziņojumos novērotas sekojošas blakusparādības, kas sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmām un to sastopamības biežumam.

Dati par blakusparādību biežumu iegūti klīniskos pētījumos; tie nav koriģēti pēc placebo.

Sastopamības biežums definēts šādi:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$);

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

Reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$);

Ļoti reti ($< 1/10000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Orgānu sistēma	Biežums	Blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Anafilaktiska reakcija

Endokrīnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Neatbilstoša ADH sekrēcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta apetīte, palielināta apetīte, ķermeņa masas palielināšanās
	Retāk	Ķermeņa masas samazināšanās ¹
	Nav zināmi	Hiponatriēmija, anoreksija ²
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme, nemiers, neparasti sapņi, samazināta dzimumtieksme Sievietēm: anorgasmija
	Retāk	Bruksisms, uzbudinājums, nervozitāte, panikas lēkmes, apjukuma stāvokļi
	Reti	Agresivitāte, depersonalizācija, halucinācijas
	Nav zināmi	Mānija, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība ²
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Bezmiegs, miegainība, reibonis, parestēzija, trīce
	Retāk	Garšas sajūtas traucējumi, miega traucējumi, sinkope
	Reti	Serotonīna sindroms
	Nav zināmi	Diskinēzija, kustību traucējumi, krampji, psihomotors nemiers/akatīzija ¹
Acu bojājumi	Retāk	Midriāze, redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Tahikardija
	Reti	Bradikardija
	Nav zināmi	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, ventrikulāra aritmija, tajā skaitā <i>torsades de pointes</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Sinusīts, žāvas
	Retāk	Asiņošana no deguna
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
	Bieži	Caureja, aizcietējums, vemšana, sausums mutē
	Nav zināmi	Kuņģa – zarnu trakta asiņošana (tai skaitā arī asiņošana no taisnās zarnas)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Hepatīts, izmaiņas aknu funkcionālajos rādītājos
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Pastiprināta svīšana
	Retāk	Nātrene, alopecija, izsitumi, nieze
	Nav zināmi	Ekhimoze, angioedēma
Skeleta - muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Artralģija, mialģija
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 asiņošana ³ Vīriešiem: priapisms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks, pireksija
	Nav zināmi	Tūska

¹ Šīs blakusparādības raksturīgas SSAI terapeitiskai grupai.

² Ir ziņots par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem escitaloprāma terapijas 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 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).

Zāļu grupas efekti

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.

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 parestēzija un elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas), miega traucējumi (arī bezmiegs un intensīvi sapņi), uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, apjukums, svīšana, galvassāpes, caureja, sirdsklauves, emocionāla nestabilitāte, 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 samazinot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

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 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 daudzi gadījumi ir saistīti ar vienlaicīgu citu zāļu pārdozēšanu. Lielākajā daļā gadījumu aprakstītie simptomi bija viegli vai to nebija vispār. Nāves gadījumi tikai pēc escitaloprāma pārdozēšanas aprakstīti reti. Lielākā daļa gadījumu bija saistīti ar vienlaicīgu citu zāļu pārdozēšanu. Bez nekādiem smagiem simptomiem ir lietotas no 400 līdz 800 mg lielas escitaloprāma devas.

Simptomi

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

Terapija

Nav specifiska antidota. Jānodrošina un jāuztur elpceļu caurlaidība, kā arī pietiekama skābekļa apgāde un elpošana. Jāapsver iespējas veikt kuņģa skalošanu vai lietot aktīvo ogli. Kuņģa skalošana jāveic pēc iespējas ātrāk pēc zāļu iekšķīgas lietošanas. Līdztekus vispārējiem uzturošiem pasākumiem ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un dzīvībai svarīgas organisma funkcijas.

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju/bradikardijām, 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: antidepresanti, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori.
ATĶ kods: N06AB10

Darbības mehānisms

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

Escitaloprāmam nav raksturīga afinitāte (vai arī tā ir vāja) pret daudziem receptoriem, tai skaitā arī 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ un D₂ receptoriem, kā arī α_1 -, α_2 - un β -adrenoceptoriem, histamīna H₁ receptoriem, muskarīnholīnērgiskajiem, benzodiazepīnu un opioīdu receptoriem. 5-HT atpakaļsaistīšanas nomākšana ir vienīgais ticamais mehānisms, kas izskaidro escitaloprāma farmakoloģisko un klīnisko iedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dubultaklā, placebo kontrolētā EKG pētījumā ar veseliem indivīdiem, lietojot 10 mg dienas devu, izmaiņas pamata QTc (*Fridericia* kritērija) bija 4,3 ms (90 % TI 2,2 – 6,4) un 10,7 ms (90 % TI 8,6 – 12,8), lietojot 30 mg dienas devu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

Depresijas epizodes

Triju (no 4) dubultaklu, ar placebo kontrolētu īslaicīgu (8 nedēļas ilgu) pētījumu laikā ir pierādīta escitaloprāma efektivitāte akūtu depresijas epizožu gadījumā. Ilgstoša recidīvu profilakses pētījuma laikā 274 pacienti, kuri uz terapiju reaģēja sākotnējās, 8 nedēļas ilgās atklātā 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.

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, kurus ārstēja ar escitaloprāmu, un 419 pacientiem, kuri 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. Stabila iedarbība tika novērota sākot ar pirmo nedēļu.

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, dubultakla klīniskā 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 pārkāps 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 atklātā perioda laikā un tika iekļauti 24 nedēļas ilgā randomizētā, dubultaklā ar placebo kontrolētā periodā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Sadalījums

Pēc iekšķīgas lietošanas šķietamais izkliedes tilpums ($V_{d,\beta}/F$) ir aptuveni 12 līdz 26 l/kg. Escitaloprāma un tā galveno metabolītu saistība ar plazmas olbaltumvielām 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 izdalīšanās daļēji notiek glikuronīdu formā. Pēc atkārtotām devām demetil- un didemetilmetabolītu koncentrācijas parasti ir attiecīgi 28 – 31 % un < 5 % no 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 ($t_{1/2\beta}$) ir aptuveni 30 stundas un perorālais plazmas klīrenss (C_{oral}) 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 lielākās devas daļas izdalīšanās notiek kopā ar urīnu metabolītu formā.

Linearitāte

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

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

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).

Aknu darbības traucējumi

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).

Nieru darbības traucējumi

Lietojot racēmisko citaloprāmu, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (CL_{CR} 10 - 53 ml/min) novērota neliela iedarbības intensitātes palielināšanās. Metabolītu koncentrācija plazmā nav pētīta, tomēr tā var būt lielāka (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 nav novērotas nozīmīgas iedarbības intensitātes izmaiņas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pilns standarta 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, tai skaitā arī sastrēguma sirds mazspēju. Šķiet, ka pastāvēja korelācija starp šo kardiotoksicitāti un maksimālo koncentrāciju plazmā, nevis sistēmiskās iedarbības intensitāti (AUC). Maksimālās 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., sekundāri primārajai farmakoloģiskajai iedarbībai, 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 neliecina, 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 amfifīlus katjonus saturošu zāļu lietošanu. Nav zināms, vai šim fenomenam ir ievērojama nozīme attiecībā uz cilvēku.

Attīstības toksicitātes pētījumā ar žurkām netika novēroti embriotoksiski efekti (samazināta augļa ķermeņa masa un atgriezeniski aizkavēta pārkaulošanās), kad AUC izteiktā iedarbības intensitāte pārsniedza to, kas tiek sasniegta klīniskajā praksē. Anomāliju biežuma palielināšanās netika novērota. Pre- un postnatālo pētījumu laikā gadījumos, kad AUC izteiktā iedarbības intensitāte pārsniedza to, kas tiek sasniegta klīniskajā praksē, tika konstatēta samazināta dzīvildze zīdīšanas periodā.

Informācija, kas iegūta pētījumos ar dzīvniekiem, liecina, ka citaloprāms izraisa fertilitātes indeksa un grūsnības indeksa samazināšanos, implantāciju skaita samazināšanos un spermas pataloģijas, gadījumos, kad iedarbība daudzkārt pārsniedz iedarbību cilvēkiem. Nav pieejama informācija par pētījumiem ar escitaloprāmu dzīvniekiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Kroskarmelozes nātrija sāls

Talks

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 6cP

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 6000

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PVDH/alumīnija blisteri: 3 gadi.
Plastmasas (polietilēna) pudelītes: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

PVH/PVDH/Alu blisteri
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Plastmasas (polietilēna) pudelītes
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/Alu blisteri
14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 vai 200 apvalkotās tabletes.

Plastmasas (polietilēna) pudelītes
100 vai 200 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Escitalopram Actavis 10 mg apvalkotās tabletes (09-0497)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 21. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 7. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

07/2023