**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Estan 10 mg apvalkotās tabletes**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra tablete satur 1,944 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Gandrīz baltas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar dziļu dalījuma līniju un sānu dalījuma līnijām tabletes augšpusē, kā arī ar tabletes apakšpusē iespiestu „A A”. 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 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 devai – 20 mg dienā.

Parasti, lai panāktu antidepresīvo iedarbību, nepieciešamas 2 – 4 nedēļas. Pēc simptomu izzušanas nepieciešama vēl vismaz 6 mēnešus ilga ārstēšana 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, šo 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 reakcijas nostiprināšanai ir ieteicama 12 nedēļas ilga ārstēšana. Ir pētīta 6 mēnešus ilga reaģējošu pacientu ilgstoša 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 sadaļa.

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

Obsesīvi – kompulsīvie traucējumi (OKT)

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

Estan efektivitāte sociālas trauksmes ārstēšanai gados vecākiem pacientiem nav pētīta.

*Pediatriskā populācija*

Estan nedrīkst lietot, lai ārstētu bērnus un pusaudžus, 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 zāļu lietošanas atcelšanas reakciju risku, pārtraucot ārstēšanu ar escitaloprāmu, deva pakāpeniski jāsamazina vienas līdz divu nedēļu ilgā laika posmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas parādās nepanesami simptomi, var apsvērt terapijas atsākšanu ar iepriekš nozīmēto devu. Vēlāk ārsts var turpināt devas samazināšanu, tomēr tas jādara vēl pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Estan 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 serotonīnerģiskā sindroma (raksturīgs ar ažitāciju, trīci, hipertermiju u.c., skatīt 4.5. apakšpunktu) risku kontrindicēta vienlaicīga terapija ar neselektīvajiem neatgriezeniskajiem monoaminooksidāzes inhibitoriem (MAO inhibitoriem).
* Serotonīnerģiskā sindroma riska dēļ kontrindicēta kombinēta vienlaicīga escitaloprāma lietošana ar atgriezeniskajiem MAO-A inhibitoriem (piemēram, moklobemīdu) vai atgriezenisko neselektīvo MAO inhibitoru linezolīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Escitaloprāma lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu pagarinātu QT intervālu vai iedzimtu pagarinātu QT sindromu.
* Escitaloprāma lietošana ir kontrindicēta vienlaicīgi ar citām zālēm, kas var pagarināt 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 Atpakaļsaistīšanas Inhibitoriem).

Pediatriskā populācija

Estan nevajadzētu lietot ārstējot bērnus un pusaudžus, kas jaunāki par 18 gadiem. Uzvedības pazīmes, kas liecina par tieksmi uz pašnāvību (pašnāvības mēģinājumiem un domām par pašnāvību), kā arī naidīgumu (galvenokārt agresivitāti, opozicionāru uzvedību, dusmas) biežāk novēroja klīniskajos pētījumos ar bērniem un pusaudžiem, 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. Bez tam, trūkst ilgstošu drošuma datu par drošumu bērniem un pusaudžiem, tajā skaitā ietekmi uz augšanu, nobriešanu, kognitīvo un uzvedības attīstību.

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 jāizvairās no SSAI lietošanas, bet pacienti ar kontrolētu epilepsiju rūpīgi jānovēro.

Mānija

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

Diabēts

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 vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās

Depresija ir saistīta ar palielinātu risku attiecībā uz domām par pašnāvību, paškaitējumu un pašnāvību (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 Estan, var būt saistīti ar palielinātu ar pašnāvību saistītu gadījumu risku. Bez tam, šie traucējumi var būt blakusslimības depresijai. Tādējādi, piesardzības pasākumi, ko ievēro, ārstējot pacientus ar depresiju, jāievēro arī 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 domu par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājuma risks, un viņiem ārstēšanas laikā ir nepieciešama rūpīga novērošana. Ar placebo kontrolētu pieaugušo pacientu ar psihiskiem traucējumiem veiktu antidepresantu klīnisko pētījumu metaanalīzes rezultāti ir pierādījuši, ka pacienti, kuri jaunāki par 25 gadiem, antidepresantu lietošanas laikā ir pakļauti lielākam pašnāvības mēģinājumu riskam, nekā lietojot placebo. Zāļu lietošanas laikā, it īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas, pacienti (it īpaši augstas riska grupas pacienti) rūpīgi jānovēro.

Pacienti (un viņu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību novērot, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai domas par pašnāvību un neparastas uzvedības pārmaiņas. Viņi arī jābrīdina, ka minēto simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvēršas 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 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 (ADH) sekrēcija un kas parasti izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Riska grupas pacientiem, piemēram, gados vecākiem pacientiem, 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. Pacientiem, kuri lieto SSAI, ieteicams ievērot piesardzību – it 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, vairumu triciklisko antidepresantu, acetilsalicilskābi un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), tiklopidīnu un dipiridamolu), kā arī pacientiem ar diagnosticētu noslieci uz asiņošanu.

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

EŠT (elektrošoka terapija)

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

Serotonīna sindroms (serotonīnerģiskais sindroms)

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

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

Divšķautņu asinszāle

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

Atcelšanas simptomi, ko novēro, pārtraucot terapiju

Pēc terapijas pārtraukšanas bieži novēro atcelšanas simptomus – it 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, tajā skaitā arī no terapijas ilguma un lietotās devas lieluma, kā arī tās samazināšanas ātruma. Visbiežāk aprakstītās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (tajā skaitā parestēzijas un elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas), miega traucējumi (tajā skaitā bezmiegs un intensīvi sapņi), ažitācija 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 šie simptomi 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 paši no sevis 2 nedēļu laikā, tomēr dažiem pacientiem tie var būt ilgstoši (2 – 3 mēnešus vai ilgāk). Tādēļ, pārtraucot terapiju, ieteicams escitaloprāma devu pakāpeniski samazināt atbilstoši pacienta vajadzībām vairākas nedēļas vai mēnešus ilgā laika posmā (skatīt 4.2. apakšpunktā sadaļu „*Atcelšanas simptomi, ko novēro, pārtraucot terapiju*”).

Koronārā sirds slimība

Tā kā klīniskā pieredze ir ierobežota, 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 pagarināšanās un ventrikulāru aritmiju, tajā skaitā *torsades de pointes*, gadījumiem, galvenokārt sieviešu dzimuma pacientēm, pacientiem ar hipokaliēmiju, esošu pagarinātu QT intervālu vai citām sirds slimībām (skatīt 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. un 5.1. 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 hipomagniēmija, palielina ļaundabīgas aritmijas risku, un tas pirms escitaloprāma terapijas uzsākšanas ir jākoriģē.

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

SSAI, tajā skaitā escitaloprāms, 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 glaukomu anamnēzē.

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.

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

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

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

Farmakodinamiskā mijiedarbība

*Kontrindicētās kombinācijas*

*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, antipisihotiskie līdzekļi (piemēram, fenotiazīna atvasinājumi, pimozīds, haloperidols), tricikliskie antidepresanti, noteikti antibakteriālie līdzekļi (piemēram, sparfloksacīns, moksifloksacīns, intravenozi ievadāms eritromicīns, pentamidīns, pretmalārijas terapija, it īpaši halofantrīns), noteikti antihistamīna līdzekļi (astemizols, mizolastīns), ir kontrindicēta.

*Neatgriezeniskas darbības neselektīvie MAOI*

Pacientiem, kuri saņēmuši SSAI kombinācijā ar neselektīvajiem, neatgriezeniskas darbības monoaminooksidāzes (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 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. Pirms neselektīvo, neatgriezeniskas darbības MAOI lietošanas sākuma jāpaiet vismaz 7 dienām pēc escitaloprāma lietošanas pārtraukšanas.

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

Serotonīna sindroma riska dēļ vienlaicīga escitaloprāma un MAO-A inhibitoru, piemēram, moklobemīda, 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 vienlaicīgi ar selegilīnu (neatgriezeniskas darbības MAO-B inhibitors), jāievēro piesardzība. Vienlaicīgi ar racēmisko citaloprāmu droši ir lietotas līdz pat 10 mg lielas selegilīna dienas devas.

*Kombinācijas, kas jālieto piesardzīgi*

*Serotonīnerģiskās zāles*

Lietošana vienlaicīgi ar serotonīnerģiskām zālēm (piemēram, bupronerfīnu, tramadolu, sumatriptānu un citiem triptāniem) var izraisīt palielinātu serotonīna sindroma risku, kas ir iespējami bīstams stāvoklis dzīvībai.

*Zāles, kas pazemina krampju slieksni*

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

*Divšķautņu asinszāle*

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

*Asiņošana*

Lietojot escitaloprāmu vienlaicīgi ar perorālajiem antikoagulantiem, iespējamas asins koagulāciju nomācošās iedarbības izmaiņas. Pacientiem, kuri saņem perorālos antikoagulantus, uzsākot vai pārtraucot terapiju ar escitaloprāmu, 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, lietošana vienlaicīgi ar alkoholu nav ieteicama.

*Zāles, kas izraisa hipokaliēmiju/hipomagnēmiju*

Lietojot vienlaicīgi ar hipokaliēmiju/hipomagnēmiju izraisošām zālēm, jāievēro piesardzība, jo šie stāvokļi var palielināt ļaundabīgu aritmiju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

*Citu zāļu ietekme uz escitaloprāma farmakokinētiku*

Escitaloprāma metabolismu galvenokārt nodrošina CYP2C19. Lai gan mazākā apjomā, metabolismā var iesaistīties 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 gadījumā, 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, lietojot escitaloprāmu 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 nepieciešams pielāgot devu.

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. Lietojot vienlaicīgi zāles, ko metabolizē CYP2C19, ieteicams ievērot piesardzību.

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

Fertilitāte

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

Gadījuma ziņojumi, kas saņemti par cilvēkiem saistībā ar dažu SSAI lietošanu, liecina, ka ietekme uz spermas kvalitāti ir atgriezeniska.

Līdz šim nav novērota ietekme uz cilvēku auglību.

Grūtniecība

Par escitaloprāma ietekmi uz grūtniecību pieejama tikai ierobežota klīniskā informācija.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Estan nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus, pēc rūpīgas riska/ieguvuma attiecības izvērtēšanas.

Ja māte escitaloprāmu ir turpinājusi lietot arī vēlīnajā grūtniecības stadijā, it īpaši trešajā grūtniecības trimestrī, jaundzimušais ir jānovēro. Grūtniecības laikā jāizvairās no pēkšņas lietošanas pārtraukšanas.

Ja māte vēlīnā grūtniecības stadijā laikā ir lietojusi SSAI/SNAI, jaundzimušajiem ir iespējami šādi simptomi: respirators distress, cianoze, apnoja, krampji, nestabila ķermeņa temperatūra, barošanas traucējumi, vemšana, hipoglikēmija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, trīce, muskuļu raustīšanās, uzbudināmība, letarģija, nepārtrauktas raudas, miegainība un miega traucējumi. Šos simptomus var izraisīt vai nu serotonīnerģiskā iedarbība vai atcelšanas simptomi. 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 bija apmēram 5 gadījumi uz 1000 grūtniecībām. Vispārējā populācijā, šis risks ir 1 līdz 2 JPPH gadījumi uz 1000 grūtniecībām.

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.

**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 sastopamības biežums parasti samazinās.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādības, kas saistītas ar SSAI lietošanu un par kurām ziņots, lietojot arī escitaloprāmu, placebo-kontrolētos klīniskajos pētījumos un spontānos pēcreģistrācijas ziņojumos, ir uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmām un to sastopamības biežumam.

Norādīts klīniskajos pētījumos novērotais sastopamības biežums. Tie nebija placebo kontrolēti. Blakusparādību sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Sastopamības 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 ēstgriba, palielināta ēstgriba, ķermeņa masas palielināšanās |
| Retāk | Ķermeņa masas samazināšanās |
| Nav zināmi | Hiponatriēmija, anoreksija1 |
| Psihiskie traucējumi | Bieži | Trauksme, nemiers, neparasti sapņi  Sievietēm un vīriešiem: samazināta dzimumtieksme  Sievietēm: anorgasmija |
| Retāk | Bruksisms, ažitācija, nervozitāte, panikas lēkmes, apjukuma stāvokļi |
| Reti | Agresivitāte, depersonalizācija, halucinācijas |
| Nav zināmi | Mānija, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība2 |
| 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/ akatīzija1 |
| Acu bojājumi | Retāk | Midriāze, redzes traucējumi |
| Ausu un labirinta bojājumi | Retāk | Troksnis ausīs |
| Sirds funkcijas traucējumi | Retāk | Tahikardija |
| Reti | Bradikardija |
| Nav zināmi | Pagarināts QT elektrokardiogrammā, ventrikulāra aritmija, tajā skaitā *torsades de pointes* |
| 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, sausuma sajūta mutē |
| Retāk | Kuņģa – zarnu trakta asiņošana (tajā 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, alopēcija, 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  Vīriešiem: priapisms  Pēcdzemdību asiņošana3 |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Bieži | Nespēks, drudzis |
| Retāk | Tūska |

1 Šīs blakusparādības ziņotas, lietojot SSAI terapeitiskās grupas zāles.

2 Escitaloprāma terapijas laikā vai drīz pēc terapijas pārtraukšanas novēroti pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumi (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).

Grupai raksturīga ietekme

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 (it īpaši tad, ja tā ir pēkšņa) bieži izraisa atcelšanas simptomus. Visbiežāk aprakstītās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (tajā skaitā parestēzija un elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas), miega traucējumi (tajā skaitā bezmiegs un intensīvi sapņi), ažitācija 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 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](https://www.zva.gov.lv/../)

**4.9. Pārdozēšana**

Toksicitāte

Klīniskā informācija par escitaloprāma pārdozēšanu ir ierobežota 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 retos gadījumos. Lielākā daļa gadījumu bija saistīti ar vienlaicīgu citu zāļu pārdozēšanu. Bez nekādiem smagiem simptomiem ir lietotas 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 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 kuņģa skalošanas un aktivētās ogles lietošanas nepieciešamība. Pēc iekšķīgas lietošanas pēc iespējas ātrāk jāveic kuņģa skalošana. Līdztekus vispārējiem uzturošiem pasākumiem ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un dzīvībai svarīgas organisma funkcijas.

Aprūpe

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: 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 ir neliela vai vispār nav afinitāte pret daudziem receptoriem, tajā skaitā 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 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 msek (90 % TI 2,2, 6,4) un 10,7 msek (90 % TI 8,6, 12,8), lietojot supraterapeitisku 30 mg dienas devu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

*Depresijas epizodes*

Triju (no četru) 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 sākotnējā, 8 nedēļas ilgā atklātā ārstēšanas fāzes laikā, saņemot 10 vai 20 mg lielas escitaloprāma dienas devas, tika randomizēti iedalīti turpmākai tās pašas devas vai placebo lietošanai 36 nedēļas. 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, 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 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 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 tā 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 būs aptuveni 80 %.

Izkliede

Pēc iekšķīgas lietošanas šķietamais izkliedes tilpums (Vd,β/F) ir aptuveni 12 līdz 26 l/kg. Escitaloprāma un tā galveno metabolītu saistīšanās 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 (t½β) ir aptuveni 30 stundas un perorālais plazmas klīrenss (Coral) 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 ar urīnu metabolītu veidā.

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 (CLCR 10 - 53 ml/min) novērots garāks eliminācijas pusperiods un neliela iedarbības intensitātes pastiprināšanās. Metabolītu koncentrācija plazmā nav pētīta, tomēr tā var būt lielāka (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Polimorfisms

Ir novērots, ka vājiem CYP2C19 metabolizētājiem escitaloprāma koncentrācija plazmā ir divas reizes lielāka nekā cilvēkiem ar izteikti aktīvu šo metabolisma ceļu. Vājiem CYP2D6 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, tajā 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 kardiotoksicitātes mehānisms žurkām nav skaidrs. Klīniskā pieredze par citaloprāmu un klīnisko pētījumu pieredze par escitaloprāmu neliecina, ka pastāv klīniska saistība starp šīm atradēm.

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. Nav zināms vai šim fenomenam ir būtiska nozīme cilvēkiem.

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. Patoloģiju sastopamības biežuma palielināšanās netika novērota. Pre- un postnatālajā pētījumā, kad AUC izteiktā iedarbības intensitāte pārsniedza to, kas tiek sasniegta klīniskajā praksē, tika novērota 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 patoloģijas, gadījumos, kad iedarbība daudzkārt pārsniedz iedarbību cilvēkiem. Nav pieejama šāda informācija par pētījumiem ar escitaloprāmu dzīvniekiem.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls

Silicizēta mikrokristāliskā celuloze (bezūdens koloidālais silīcija dioksīds un mikrokristāliskā celuloze)

Talks

Magnija stearāts

Tabletes apvalks (Opadry II White)

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 4000

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 250C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgi vai gaismas necaurlaidīgi PVH/PE/PVDH/Alumīnija blisteri. Pieejami šādi iepakojuma lielumi: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 180, 500, 1000 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011, Limassol, Kipra

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

13-0047

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013.gada 8.marts.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017.gada 25.augusts.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

01/2021