

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eslorex 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg esitalopraami (esitalopraamoksalaadina).

INN. *Escitalopramum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Ovaalsed (ca 8,1 x 5,6 mm), valged, poolitusjoonega ühel poolel, õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressioon.

Paanikahäire agorafobiaga või ilma.

Sotsiaalärevushäire (sotsiaalfoobia).

Obsessiiv-kompulsiivne häire.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

20 mg ületavate ööpäevaste annuste ohutus ei ole tõestatud.

Eslorex'i manustatakse üks kord ööpäevas ja seda võib võtta koos toiduga või ilma.

#### Depressioon

Tavaline annus on 10 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas.

Antidepressiivne toime avaldub tavaliselt 2...4 nädala jooksul. Pärast sümptomite taandumist on ravivastuse kindlustamiseks vajalik ravi jätkamine vähemalt 6 kuu jooksul.

#### Paanikahäire agorafobiaga või ilma

Soovitav algannus on 5 mg, mida ühe nädala möödudes suurendatakse 10 mg-ni ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi reageerimisest ravile võib annust veelgi suurendada, maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas.

Maksimaalne toime saabub ligikaudu 3 kuu pärast. Ravi kestab mitu kuud.

#### Sotsiaalärevushäire

Tavaline annus on 10 mg üks kord ööpäevas. Sümptomid taanduvad tavaliselt 2...4 nädala jooksul. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust seejärel vähendada 5 mg-ni või suurendada maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas.

Sotsiaalärevushäire on kroonilise kuluga haigus ning ravivastuse tagamiseks on soovitatav ravi jätkata 12 nädala jooksul. Ravile reageerinute pikaajalist ravi on uuritud 6 kuu jooksul ning seda võib kaaluda individuaalselt retsidiivi vältimiseks; ravi efektiivsust tuleb regulaarsete ajavahemike järel uuesti hinnata.

Sotsiaalärevushäire on spetsiifilise häire hästi defineeritud diagnostiline termin, mida ei tohi segi ajada ülemäärase häbelikkusega. Farmakoteraapia on näidustatud vaid juhul, kui häire segab märkimisväärselt professionaalset ja ühiskondlikku tegevust.

Ei ole hinnatud selle ravi tähtsust võrreldes kognitiiv-käitumusliku raviga. Farmakoteraapia on osa üldisest ravistrateegiast.

#### Obsessiiv-kompulsiivne häire

Algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada kuni maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas.

Kuna obsessiiv-kompulsiivne häire on krooniline haigus, on sümptomitest vabanemiseks vajalik ravi piisava aja jooksul.

Ravi efektiivsust ja kasutatavat annust tuleb regulaarsete ajavahemike järel uuesti hinnata (vt lõik 5.1).

#### Eakad patsiendid (>65-aastased)

Algannus on 5 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada 10 mg-ni ööpäevas (vt lõik 5.2).

Eakatel patsientidel ei ole Eslorex'i efektiivsust sotsiaalärevushäire korral uuritud.

#### Lapsed ja noorukid (<18-aastased)

Eslorex'i ei tohi lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kasutada (vt lõik 4.4).

#### Neerufunktsiooni häired

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni häirega (CLCR alla 30 ml/min) patsientide korral on soovitatav rakendada ettevaatust (vt lõik 5.2).

#### Maksafunktsiooni häired

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel on esimesel kahel ravinädalal soovitatav kasutada algannust 5 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada 10 mg-ni ööpäevas. Raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral on soovitatav rakendada ettevaatust ning annust suurendada erilise ettevaatusega (vt lõik 5.2).

#### Aeglasel CYP2C19 abil metaboliseerijad

Patsientidele, kes on teadaolevalt CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad, on soovitatav algannus kahel esimesel ravinädalal 5 mg ööpäevas.

Sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada 10 mg-ni ööpäevas (vt lõik 5.2).

#### Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid

Vältida tuleb ravi järsku lõpetamist. Esitsilopraam-ravi tuleb lõpetada annust järk-järgult 1...2 nädala jooksul vähendades, et vähendada ärajätunähtude tekkeriski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt ilmnevad talumatuse sümptomid, võib kaaluda ravi jätkamist eelnevalt kasutatud annusega. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid see peab toimuma aeglasemalt.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus estsitalopraami või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne ravi mitteselektiivsete pöördumatu toimega monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega on vastunäidustatud serotoniinisündroomi tekke ohu tõttu, millega kaasuvad agiteeritus, treemor, hüpertermia jt (vt lõik 4.5).

Estsitalopraami kombineerimine pöörduva toimega MAO-A inhibiitoritega (sh moklobemiid) või pöörduva toimega mitteselektiivse MAO-inhibiitor linesoliidiga on vastunäidustatud serotoniinisündroomi tekke riski tõttu (vt lõik 4.5).

Estsitalopraam on vastunäidustatud teadaolevalt pika QT-intervalli või kaasasündinud pika QT-intervalliga patsientidel.

Estsitalopraam on vastunäidustatud koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (vt lõik 4.5).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Alljärgnevad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad SSRI-de (selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite) kohta.

##### Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Eslorex'i ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebot saanutega võrreldes sagedamini suitsidaalset käitumist (suitsiidikatse ja suitsiidimõtted) ja vaenulikkust (valdavalt agressiivsus, vastanduv käitumine ja viha). Kui kliinilise vajaduse korral otsustatakse siiski ravida, tuleb patsienti hoolega jälgida suitsidaalsuse nähtude ilmnemise suhtes. Lisaks puuduvad lastelt ja noorukitelt saadud pikaajalised ohutusandmed kasvu, küpsemise ning kognitiivse ja käitumusliku arengu kohta.

##### Paradoksaalne ärevus

Mõnel paanikahäirega patsiendil võib antidepressiivse ravi alguses tekkida ärevuse sümptomite süvenemine. Selline paradoksaalne reaktsioon taandub tavaliselt esimese kahe ravinädala jooksul. Anksiogeense toime tõenäosuse vähendamiseks soovitatakse kasutada väikest algannust (vt lõik 4.2).

##### Krambid

Kui patsiendil tekivad esmakordselt krambid, või kui epilepsia diagnoosiga patsientidel esineb krambihoogude esinemissageduse tõus, tuleb estsitalopraam ära jätta. SSRI-te kasutamist tuleb vältida ravile allumatu epilepsia korral, efektiivselt ravitud epilepsiaga patsiendid peavad ravi ajal olema hoolika jälgimise all.

##### Mania

Selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on anamneesis mania/hüpomania. Mania sümptomite tekkimisel tuleb ravim ära jätta.

##### Diabeet

Diabeetikutel võib ravi selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega muuta veresuhkru tasakaalu (hüpoglükeemia või hüperglükeemia). Vajalikuks võib osutuda insuliini ja/või suukaudsete antidiabeetikumide annuse korrigeerimine.

##### Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmnedes esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumis suitsiidioht suurenedas.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks estsitalopraami kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt.

Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebokontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga. Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel.

Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

#### Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Selektiivsete serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või häiriv rahutus ja liikumisvajadus, millega sageli kaasneb võimetus paigal istuda või seista. See tekib suurema tõenäosusega esimesel paaril ravinädalal. Nende sümptomitega patsientidel võib annuse suurendamine olla kahjulik.

#### Hüponatreemia

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamisel on harva kirjeldatud hüponatreemiat, mis on arvatavasti tingitud antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sündroomist (SIADH) ning taandub üldjuhul ravi lõpetamise järgselt. Ettevaatlik peab olema riskigrupi patsientide puhul, nagu eakad, või tsirroosiga patsiendid, või kasutatuna kombinatsioonis teiste hüponatreemiat põhjustavate ravimitega.

#### Hemorraagia

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud verevalumite ja purpuri teket. Neid ravimeid kasutavate patsientide puhul peab olema ettevaatlik, eriti kui nad kasutavad samaaegselt suukaudseid antikoagulante, teadaolevalt trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid ravimeid (nt atüüpilised antipsühhootikumid ja fenotiasiinid, enamik tritsüklilisi antidepressante, atsetüülsalitsüülhappe jt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), tiklopidiin ja dipüridamool), samuti patsientidel, kellel esineb eelsoodumus verejooksu tekkeks.

#### Elekterkrampravi (EKR)

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja elekterkrampravi samaaegse kasutamise kliiniline kogemus on vähene, mistõttu on vajalik ettevaatus.

#### Serotoniinisündroom

Ettevaatlik peab olema esitsalopraami kasutamisel koos serotoniinergilise toimega ravimitega, nagu sumatriptaan või teised triptaanid, tramadool ja trüptofaan.

Harvadel juhtudel on selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid koos serotoniinergiliste ravimitega kasutavatel patsientidel kirjeldatud serotoniinisündroomi. Selle sündroomi kujunemisele võib viidata järgmiste sümptomite koosesinemine: agiteeritus, treemor, müokloonus ja hüpertermia. Serotoniinisündroomi tekkimisel tuleb koheselt lõpetada selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori ja serotoniinergilise ravimi kasutamine ning alustada sümptomaatilist ravi.

#### Naistepuna

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate ravimtaimepreparaatide kooskasutamisel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.5).

#### Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud

Ravi lõpetamise järgselt esineb sageli ärajätunähtusid, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes täheldati ärajätunähtusid ligikaudu 25% esitsalopraamiga ravitud ja 15% platseebot saanud patsientidest.

Ärajätunähtude risk võib sõltuda mitmetest teguritest, sealhulgas ravi kestusest ja annusest ning annuse vähendamise kiirusest. Kõige sagedamini kirjeldatud reaktsioonideks on pearinglus, tundeäired (sh paresteesia ja elektrilöögi taoline tunne), unehäired (sh unetus ja elavad unenäod), agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, segasus, higistamine, peavalu, kõhulahtisus, südamepekslemine, emotsionaalne ebastabiilsus, ärrituvus ja nägemishäired. Need sümptomid on üldised kerged kuni mõõdukad, ent mõnedel patsientidel võivad need olla tugevalt väljendunud.

Need sümptomid tekivad tavaliselt esimese paari päeva jooksul pärast ravi lõpetamist, kuid neid on väga harva kirjeldatud patsientidel, kes on jätnud kogemata annuse võtmata. Need sümptomid on tavaliselt iselimeeruvad ja taanduvad enamasti 2 nädala jooksul, kuigi osadel inimestel võivad need kesta kauem (2...3 kuud või kauem). Seetõttu tuleb estsitalopraam-ravi lõpetada annust järk-järgult mitme nädala või kuu jooksul vähendades, lähtudes patsiendi vajadustest (vt lõik 4.2 „Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud”).

### Südame isheemiatõbi

Väheste kliiniliste kogemuste tõttu peab ettevaatusega ravima südame isheemiatõvega patsiente (vt lõik 5.3).

### QT-intervalli pikenemine

On leitud, et estsitalopraam põhjustab annusest-sõltuvat QT-intervalli pikenemist. QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarsete arütmiate, sh *torsade de pointes*' juhtusid on kirjeldatud turuletulekujärgsel perioodil, peamiselt naissoost patsientidel, hüpokaleemiaga või olemasoleva QT-intervalli pikenemise või muude südamehaigustega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1). Väljendunud bradükardia või hiljutise ägeda müokardiinfarkti või kompenseerimata südamepuudulikkusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus.

Elektrolüütide tasakaaluhäired, nt hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad pahaloomulise arütmia tekke riski ja need seisundid tuleb korrigeerida enne estsitalopraam-ravi algust.

Kui ravitakse stabiilse südamehaigusega patsienti, on enne ravi algust soovitatav teha EKG.

Kui ravi ajal estsitalopraamiga tekivad südamearütmia nähud, tuleb ravi katkestada ja teha EKG.

### Suletudnurga glaukoom

SSRI-d, sh estsitalopraam, võivad mõjutada pupilli suurust, mille tagajärjel tekib müdriaas. Selline müdriaatiline toime võib mõjuda silmanurka ahendavalt, mille tagajärjel tõuseb silmasisene rõhk ning tekib suletudnurga glaukoom, eriti eeldsoodumusega patsientidel. Seetõttu peab estsitalopraami suletudnurga glaukoomiga või glaukoomi anamneesiga patsientidel kasutama ettevaatusega.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### ***Farmakodünaamilised koostoimed***

#### Vastunäidustatud kombinatsioonid:

##### *Pöördumatu toimega mitteselektiivsed MAO inhibiitorid*

Raskekujulisi reaktsioone on kirjeldatud patsientidel, kes saavad selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit kombinatsioonis mitteselektiivse, pöördumatu toimega monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoriga, ning patsientidel, kes on hiljuti lõpetanud ravi selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitoriga ja alustanud ravi sellise MAO inhibiitoriga (vt lõik 4.3). Mõnedel juhtudel on tekkinud serotoniinisündroom (vt lõik 4.8).

Estsitalopraami kasutamine koos mitteselektiivsete pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega on vastunäidustatud. Ravi estsitalopraamiga võib alustada 14 päeva pärast mitteselektiivse MAO inhibiitori ärajätmist. Ravi mitteselektiivse pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga võib alustada 7 päeva pärast estsitalopraam-ravi lõppu.

##### *Pöörduva toimega selektiivne MAO-A inhibiitor (moklobemiid)*

Serotoniinisündroomi ohu tõttu on esetsitalopraami kombineerimine MAO-A inhibiitoriga, nagu moklobemiid vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui nende kooskasutamine osutub vajalikuks, tuleb ravi alustada minimaalsete soovitatud annustega ja patsienti kliiniliselt jälgida.

#### *Pöörduva toimega mitteselektiivne MAO-inhibiitor (linesoliid)*

Antibiootikum linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne MAO-inhibiitor ja seda ei peaks kasutama patsiendil, keda ravitakse esetsitalopraamiga. Kui nende kooskasutamine osutub vajalikuks, peavad manustatavad annused olema minimaalsed ja range kliinilise jälgimise all (vt lõik 4.3).

#### *Pöördumatu toimega selektiivne MAO-B inhibiitor (selegiliin)*

Kombinatsioon selegiliiniga (pöördumatu toimega MAO-B inhibiitor) nõuab ettevaatust serotoniinisündroomi tekkeohu tõttu. Koos ratseemilise tsitalopraamiga on ohutult kasutatud selegiliini annustes kuni 10 mg ööpäevas.

#### *QT intervalli pikenedamine*

Farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi uuringuid esetsitalopraami ja teiste, teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite vahel läbi viidud ei ole. Esetsitalopraami ja nende ravimite vahelist aditiivset toimet ei saa välistada. Seetõttu on esetsitalopraami ja QT-intervalli pikendavate ravimite, nt IA ja III klassi antiarütmikumid, antipsühhootikumid (nt fenotiasiini derivaadid, pimosiid, haloperidool), tritsüklilised antidepressandid, teatud antimikroobsed ained (nt sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin i.v., pentamidiin, malaariavastased ravimid, eriti halofantriin), teatud antihistamiinikumid (astemisool, misolastiin) jne, koosmanustamine vastunäidustatud.

#### Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

##### *Serotoniinergilised ravimid*

Manustamine koos serotoniinergiliste ravimitega (nt tramadool, sumatriptaan ja teised triptaanid) võib põhjustada serotoniini sündroomi.

##### *Krambiläve alandavad ravimid*

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid võivad alandada krambiläve. Ettevaatlik peab olema teiste krambiläve alandavate ravimite samaaegsel kasutamisel (nt antidepressandid [tritsüklilised, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid], neuroleptikumid (fenotiasiinid, tioksanteenid ja butürofenoonid), meflokiin, bupropioon ja tramadool).

##### *Liitium, trüptofaan*

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite manustamisel koos liitiumi või trüptofaaniga võib viimaste toime tugevneda; seetõttu peab nende ravimite samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik.

##### *Naistepunaürt*

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate ravimtaimepreparaatide kooskasutamisel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.4).

##### *Hemorraagia*

Esetsitalopraami kasutamisel koos suukaudsete antikoagulantidega võivad muutuda viimaste toime. Suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel tuleb esetsitalopraam-ravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt jälgida hüübimisnäitajaid (vt lõik 4.4). Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) samaaegne kasutamine võib suurendada verejooksu riski (vt lõik 4.4).

##### *Alkohol*

Esetsitalopraami ja alkoholi kooskasutamisel ei ole oodata farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid. Ent nagu ka teiste psühhotropsete ravimite puhul, ei soovitata ravi ajal alkoholi tarvitada.

##### *Hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat tekitavad ravimid*

Hüpokaleemiat/hüpomagneseemiat tekitavate ravimitega kooskasutamisel on vajalik ettevaatus, sest need seisundid suurendavad riski maliigsete arütmiate tekkeks (vt lõik 4.4).

### ***Farmakokineetilised koostoimed***

#### Teiste ravimite mõju estsitalopraami farmakokineetikale

Estsitalopraami metabolism toimub peamiselt CYP2C19 vahendusel. Vähemal määral võivad selles osaleda ka CYP3A4 ja CYP2D6. Põhimetaboliidi S-DCT (demetüülestsitalopraam) metabolismi näib osaliselt katalüüsivat CYP2D6.

Estsitalopraami manustamine koos 30 mg omeprasooliga üks kord päevas (CYP2C19 inhibiitor) viis estsitalopraami plasmakontsentratsiooni mõõduka (ligikaudu 50%) suurenemiseni.

Estsitalopraami manustamine koos 400 mg tsimetidiiniga kaks kord päevas (mõõdukalt tugev üldine ensüümide inhibiitor) viis estsitalopraami plasmakontsentratsiooni mõõduka (ligikaudu 70%) suurenemiseni. Estsitalopraami koosmanustamisel tsimetidiiniga on vajalik ettevaatus. Vajalikuks võib osutada annuste kohaldamine.

Seega peab olema ettevaatlik, kui estsitalopraami kasutatakse koos CYP2C19 inhibiitoritega (nt omeprasool, esomeprasool, fluvoksamiin, lansoprasool, tiklopidiin) või tsimetidiiniga. Vajalikuks võib osutada estsitalopraami annuse vähendamine, mis põhineb kõrvaltoimete ilmnemisel samaaegse ravi korral.

#### Estsitalopraami toime teiste ravimite farmakokineetikale

Estsitalopraam on ensüüm CYP2D6 inhibiitor. Ettevaatlik peab olema estsitalopraami manustamisel koos ravimitega, mis metaboliseeruvad põhiliselt nimetatud ensüümi vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline indeks, nt flekainiid, propafenoon ja metoprolool (kasutamisel südamepuudulikkuse korral) või mõned kesknärvisüsteemi toimivad ravimid, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 kaudu, nt antidepressandid (desipramiin, klomipramiin ja nortriptülliin) või antipsühhootikumid (risperidoon, tioridasiin ja haloperidool). Vajalik võib olla annuse korrigeerimine.

Samaaegne manustamine koos desipramiini või metoprolooliga viis mõlemal juhul nimetatud kahe CYP2D6 substraadi plasmakontsentratsiooni kahekordse suurenemiseni.

*In vitro* uuringud on näidanud, et estsitalopraam võib põhjustada CYP2C19 nõrka inhibeerimist. CYP2C19 poolt metaboliseeritavate ravimite samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Estsitalopraami kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kliinilisi andmeid.

Estsitalopraami reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidega täheldati ravimi embrüo-fetotoksilist toimet, kuid mitte väärarengute esinemissageduse suurenemist (vt lõik 5.3).

Eslorex'i tohib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel ja ainult pärast riski/kasu suhte hoolikat hindamist.

Kui Eslorex'i kasutamine jätkub raseduse teises pooles, eriti kolmandal trimestril, tuleb vastsündinuid jälgida. Raseduse ajal ei tohi ravi lõpetada järsku.

Pärast selektiivsete serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite kasutamist raseduse lõpuosas võivad vastsündinutel tekkida järgmised sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krambid, ebastabiilne kehatemperatuur, imemisraskus, oksendamine, hüpoglükeemia, hüpertooniam, hüpotooniam, hüperrefleksia, treemor, närvilisus, ärrituvus, letargia, pidev nutt, somnolentsus ja unehäired. Need võivad viidata nii serotoniinergilistele toimetele kui ärajätunähtudele. Enamikel juhtudel ilmnevad komplikatsioonid vahetult või varsti (<24 tundi) pärast sünnitust.

Epidemioloogilised andmed näitavad, et SSRI-de kasutamine, eriti raseduse hilises järgus, võib suurendada vastsündinu pulmonaalse hüpertensiooni tekke riski (PPHN). Täheldatud riski esines ligikaudu 5 juhul 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis on esinemissagedus 1...2 PPHN/1000 raseduse kohta.

## Imetamine

Eeldatavasti eritub estsitalopraam rinnapiima.  
Seetõttu ei ole rinnaga toitmine ravi ajal soovitatav.

## Fertiilsus

Loomkatsetes on näidatud et tsitalopraam võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Mõned SSRI de kohta käivad juhupõhised raportid inimestelt on näidanud, et selline toime spermale on pöörduv. Toimet inimese fertiilsusele ei ole veel täheldatud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuigi estsitalopraamil ei ole leitud ebasoodsat mõju intellektuaalsele või psühhomotoorsele funktsioonile, võib iga psühhoaktiivne ravim mõjutada otsustusvõimet või oskusi.  
Patsiente tuleb hoiatada, et ravim võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimeid esineb sagedamini 1. või 2. ravinädalal, edasise ravi käigus nende intensiivsus ja sagedus tavaliselt väheneb.

### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mis on iseloomulikud selektiivsetele serotoniini tagasihaarde inhibiitoritele ning mida on kirjeldatud ka estsitalopraami puhul platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes või spontaansete turuletulekujärgsete teadetenähtetena.

Esinemissagedused on saadud kliinilistest uuringutest; need ei ole platseebo-korrigeeritud.

Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	ADH liignõristus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu langus, söögiisu suurenemine, kehakaalu tõus
	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus
	Teadmata	Hüponatreemia, anoreksia <sup>2</sup>
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus, rahutus, ebatavalised unenäod Naised ja mehed: libiido langus Naised: anorgasmia
	Aeg-ajalt	Bruksism, agiteeritus, närvilisus, paanikahood, segasusseisund
	Harv	Agressiivsus, depersonalisatsioon, hallutsinatsioonid, suitsiidiga seotud juhud (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Mania, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine <sup>1</sup>
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Unetus, unisus, pearinglus, paresteesia, treemor
	Aeg-ajalt	Maitsetundlikkuse häired, unehäired, minestamine
	Harv	Serotoniini sündroom
	Teadmata	Düskinesia, liigutuste häired, krampid, psühhomotoorne rahutus/akatiisia <sup>2</sup>
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Müdüriaas, nägemishäired
Kõrva ja labürindi	Aeg-ajalt	Tinnitus



kahjustused		
Südame häired	Aeg-ajalt	Tahhükardia
	Harv	Bradükardia
	Teadmata	Elektrokardiogrammis QT-pikenemine, ventrikulaarsed arütmiaid, sh <i>torsade de pointes</i>
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Sinusiit, haigutamine
	Aeg-ajalt	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Diarröa, kõhukinnisus, oksendamine, suukuivus
	Aeg-ajalt	Seedetrakti verejooks (k.a rektaalne verejooks)
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit, maksaanalüüsides kõrvalekalded
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Suurenenud higistamine
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, alopeetsia, nahalööve, pruuritus
	Teadmata	Ekhümoos, angioödem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata	Kusepeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Mehed: ejakulatsioonihäire, impotentsus
	Aeg-ajalt	Naised: metrorraagia, menorraagia
	Teadmata	Galaktorröa Mehed: priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, palavik
	Aeg-ajalt	Tursed

<sup>1)</sup> Estsitalopraamravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

<sup>2)</sup> Nendest kõrvaltoimetest on teatatud SSRI ravimirühma kohta üldiselt.

#### QT-intervalli pikenedamine

QT-intervalli pikenedamine ja ventrikulaarsete arütmiate, sh *torsade de pointes*' juhtusid on kirjeldatud turuletulekujärgsel perioodil, peamiselt naissoost patsientidel, hüpokaleemiaga või olemasoleva QT-intervalli pikenedamise või muude südamehaigustega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

#### Ravimirühma toimed

Epidemioloogilised uuringud, mis viidi peamiselt läbi 50-aastastel ja vanematel patsientidel, näitasid, et SSRI-sid ja TCA-sid saavatel patsientidel esineb suurenenud risk luumurdude tekkeks. Selle riski tekkemehhanism ei ole teada.

#### Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid

SSRI-te/SNRI-te ravi (eriti järsu) lõpetamise korral tekivad sageli ärajätusümptomid. Teatatud on peeringlusest, tundlikkushäiretest (sh paresteesia ja elektrilöögitunne), unehäiretest (sh unetus ja elavad unenäod), agitatsioonist või ärevusest, iiveldusest ja/või oksendamisest, treemorist, segasusest, higistamisest, peavalust, kõhulahtisusest, südamepekslemisest, emotsionaalset ebastabiilsusest, ärrituvusest ja nägemishäiretest. Need sümptomid on üldjuhul kerged kuni mõõdukad ja mööduvad iseenesest, ent mõnedel patsientidel võivad need olla tugevalt väljendunud ja/või pikaajalised. Seetõttu, kui on vaja estsitalopraam-ravi lõpetada, tuleb seda teha annust järk-järgult vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Toksilisus

Estsitalopraami üleannustamise kohta on kliinilisi andmeid vähe ja paljudel juhtudel on tegemist teiste ravimite samaaegse üleannustamisega. Enamikel juhtudel on kirjeldatud kergeid sümptomeid või on sümptomid üldse puudunud. Harva on kirjeldatud surmaga lõppenud estsitalopraami üleannustamise juhtusid ainult estsitalopraami kasutamisel, enamasti on olnud tegemist teiste ravimite samaaegse üleannustamisega. Ainult estsitalopraami annused vahemikus 400 ja 800 mg ei ole raskeid sümptomeid põhjustanud.

### Sümptomid

Estsitalopraami üleannustamise korral kirjeldatud sümptomid on põhiliselt seotud kesknärvisüsteemi (pearinglus, treemor ja agiteeritus, harva serotoniinisündroom, krambid ja kooma), seedetrakti (iiveldus/oksendamine) ja kardiovaskulaarsüsteemiga (hüpotensioon, tahhükardia, QT-intervalli pikenedamine ja südame rütmihäired) ning elektrolüütide/vedeliku tasakaaluhäiretega (hüpokaleemia, hüponatreemia).

### Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub. Patsiendil tuleb säilitada avatud hingamisteed, tagada piisav ventilatsioon ja hingamisfunktsioon. Kaaluda tuleb maoloputust ja aktiveeritud söe kasutamist. Maoloputus tuleb teha võimalikult kiiresti pärast ravimi suukaudset manustamist. Südame töö jt elutähtsate näitajate monitooring on soovitatav koos üldise sümptomaatilise raviga. Kui üleannustamine on toimunud südame paispuudulikkuse/bradüarütmia patsiendil, kaasvalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid võtvatel või metabolismihäiretega, nt maksafunktsiooni häired, patsiendil, on soovitatav EKG jälgimine.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antidepressandid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, ATC-kood: N06AB10

### Toimemehhanism

Estsitalopraam on selektiivne serotoniini (5-HT) tagasihaarde inhibiitor, millel on suur afiinsus esmase seondumiskoha suhtes. Ravim seondub 1000 korda väiksema afiinsusega ka allosteerilise seondumiskohaga serotoniini kandjal.

Estsitalopraamil puudub või on madal afiinsus mitmesuguste retseptorite suhtes, sealhulgas 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, DA D<sub>1</sub> ja D<sub>2</sub> retseptorid,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -adrenoretseptorid, histamiini- (H<sub>1</sub>), M-kolinergilised, bensodiasepiini- ja opioidretseptorid.

5-HT tagasihaarde inhibeerimine on ainus tõenäoline toimemehhanism, mis seletab estsitalopraami farmakoloogilisi ja kliinilisi toimeid.

### Kliiniline efektiivsus

#### *Depressioon*

Kolmes platseebokontrolliga lühiajalises (8-nädalases) topeltpimeuuringus neljast osutus estsitalopraam efektiivseks depressiooni raviks. Pikaajalises retsidiivi vältimise uuringus randomiseeriti 274 patsienti, kes olid saavutanud ravivastuse esialgse 8-nädalase avatud ravifaasi jooksul estsitalopraamiga annuses 10 või 20 mg ööpäevas, jätkama estsitalopraami kasutamist samas annuses või saama platseebot kuni 36 nädala jooksul. Selles uuringus esines estsitalopraamravi jätkanud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes märkimisväärselt pikem aeg retsidiivi tekkeni järgneva 36 nädala jooksul.

### *Sotsiaalärevushäire*

Estsitalopraami efektiivsus sotsiaalärevushäire korral leidis tõestust kolmes lühiajalises (12-nädalases) uuringus ja ravile reageerinud patsientidel läbiviidud 6-kuulises retsidiivi vältimise uuringus. 24-nädalases annuse leidmise uuringus on demonstreeritud 5, 10 ja 20 mg estsitalopraami efektiivsust.

### *Obsessiiv-kompulsiivne häire*

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus oli estsitalopraam annuses 20 mg ööpäevas erinev platseebost Y-BOCS üldskoori osas 12 nädala möödudes. 24 nädala möödudes olid estsitalopraami 10 ja 20 mg annused efektiivsemad platseebost.

Retsidiivi vältimine leidis tõestust estsitalopraami annuste 10 ja 20 mg ööpäevas kasutamisel patsientidel, kes olid reageerinud estsitalopraamravile 16-nädalase avatud perioodi jooksul ning lülitunud 24-nädalasse randomiseeritud topeltpimedasse platseebokontrollitud perioodi.

### *Farmakodünaamilised toimed*

Tervete vabatahtlikega läbiviidud topeltpimedas, platseebokontrolliga EKG uuringus, oli QT muutus võrreldes algväärtusega (Fridericia-korrigeerimine) 4,3 (90% CI 2,2; 6,4) msec annusel 10 mg ööpäevas ja 10,7 msec (90% CI 8,6...12,8) subterapeutilisel annusel 30 mg ööpäevas (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Imendumine on peaaegu täielik ega sõltu toidu manustamisest. (Pärast korduvat manustamist on T<sub>max</sub> keskmiselt 4 tundi). Nagu ka ratsemilisel tsitalopraamil, on estsitalopraami absoluutne biosaadavus eeldatavalt ligikaudu 80%

### Jaotumine

Jaotusruumala (V<sub>d</sub>,β/F) pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 12...26 l/kg. Estsitalopraami ja selle põhimetaboliitide seonduvus plasmavalkudega on alla 80%.

### Metabolism

Estsitalopraam metaboliseerub maksas demetüülitud ja didemetüülitud metaboliitideks. Mõlemad on farmakoloogiliselt aktiivsed. Alternatiivselt võib lämmastik oksüdeeruda N-oksiidmetaboliidiks. Nii toimeaine kui metaboliidid erituvad osaliselt glükuroniididena. Pärast ravimi korduvat manustamist on demetüül- ja didemetüülmetaboliitide keskmised kontsentratsioonid tavaliselt vastavalt 28...31% ja <5% estsitalopraami kontsentratsioonist. Estsitalopraami biotransformatsiooni demetüülmetaboliidiks vahendab peamiselt CYP2C19 ning võimalik, et vähesel määral CYP3A4 ja CYP2D6.

### Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg (t<sub>1/2</sub>β) pärast ravimi korduvat suukaudset manustamist on ligikaudu 30 tundi ja suukaudne plasma kliirens (Cl<sub>oral</sub>) ligikaudu 0,6 l/min. Põhimetaboliitidel on oluliselt pikem poolväärtusaeg. Estsitalopraami ja selle põhimetaboliitide eliminatsioon toimub arvatavalt nii maksa kui neerude kaudu, kusjuures suurem osa manustatud annusest eritub metaboliitidena uriiniga. Ravimi farmakokineetika on lineaarne. Püsikontsentratsiooni plasmatasemed saavutatakse ligikaudu 1 nädala jooksul, mis 10 mg ööpäevase annuse korral on keskmiselt 50 nmol/l (vahemikus 20...125 nmol/l).

### Eakad patsiendid (> 65-aastased)

Eakatel patsientidel on estsitalopraami eliminatsioon aeglasem kui noorematel patsientidel. Süsteemse ekspositsioon (AUC) on eakatel ligikaudu 50% suurem kui noortel tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.2).

### Maksafunktsiooni häired

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' aste A ja B) oli estsitalopraami poolväärtusaeg ligikaudu kaks korda pikem ning ekspositsioon ligikaudu 60% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.2).

### Neerufunktsiooni häired

Neerufunktsiooni häirega (CLCR 10...53 ml/min) patsientidel on ratseemilise tsitalopraami puhul täheldatud pikemat poolväärtusaega ja plasmakontsentratsiooni vähest suurenemist. Metaboliitide plasmakontsentratsioone ei ole uuritud, kuid need võivad olla kõrgenenud (vt lõik 4.2).

### Polümorfism

On täheldatud, et CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel on estsitalopraami plasmakontsentratsioon kaks korda kõrgem kui nn kiiretel metaboliseerijatel. CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel ei täheldatud olulist muutust ekspositsioonis (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Estsitalopraamiga ei ole teostatud kõiki tavapäraseid prekliinilisi uuringuid, kuna rottidel läbiviidud ühendatud toksikokineetilistes ja toksikoloogilistes uuringutes estsitalopraami ja tsitalopraamiga saadi sarnased tulemused. Seetõttu võib kõik tsitalopraami kohta saadud andmed üle kanda estsitalopraamile.

Rottidel teostatud võrdlevates toksikoloogilistes uuringutes põhjustasid estsitalopraam ja tsitalopraam pärast mõnenädalast ravi toksiliste annustega kardiotoksilisust, sh südame paispuudulikkust.

Kardiotoksilisus tundus korreleeruvat pigem maksimaalse plasmakontsentratsiooni kui süsteemse ekspositsiooni (AUC) väärtustega.

Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid toime puudumisel olid 8 korda suuremad kui kliinilisel kasutamisel saavutatud kontsentratsioonid, samal ajal kui estsitalopraami AUC oli vaid 3...4 korda suurem kui kliinilisel kasutamisel. Tsitalopraami puhul olid S-enantiomeeri AUC väärtused 6...7 korda suuremad kui kliinilisel kasutamisel. Need leiud on arvatavasti seotud ravimi toimega biogeensetele amiinidele, olles sekundaarsed primaarsetele farmakoloogilistele toimetele, mille tagajärjel ilmnevad hemodünaamilised toimed (südame verevarustuse vähenemine) ja isheemia. Rottidel täheldatud kardiotoksilisuse täpne mehhanism ei ole siiski teada. Tsitalopraami kliinilise kasutamise kogemus ja kliiniliste uuringute andmed estsitalopraami kohta ei näita, et nimetatud leidudel oleks kliinilist tähtsust.

Pärast rottide pikaajalist ravi estsitalopraami ja tsitalopraamiga on täheldatud fosfolipiidide sisalduse suurenemist teatud kudedes, nt kopsudes, munandimanustes ja maksas. Munandimanuste ja maksa leide täheldati ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid sarnased inimesel saavutatutega. See toime oli ravi lõpetamisel pöörduv. Fosfolipiidide kogunemist (fosfolipidoos) loomadel on täheldatud seoses paljude katioon-amfiifilsete ravimitega. Fenomeni kliiniline tähtsus inimesele ei ole teada.

Arengutoksilisuse uuringus rottidel täheldati embrüotoksilisi toimeid (loote vähenenud kaaluiv ja pöörduv hilinenud luustumine) suuremate AUC väärtuste puhul kui kliinilisel kasutamisel. Väärarengute esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Pre- ja postnataalsed uuringud näitasid elulemuse vähenemist imetamisperioodil suuremate AUC väärtuste puhul kui kliinilisel kasutamisel. Loomkatsetes on näidatud, et tsitalopraam vähendab fertiilsuse ja tiinuse indeksit, implanteerumiste arvu ja sperma muutusi tsitalopraami annuste korral, mis ületasid inimesel kasutatava annuse. Estsitalopraami kohta sarnaseid loomkatsete andmeid teada ei ole.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat (E470b)

#### *Tableti kate*

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/Alu/PVC-alumiinium blister, mis sisaldab 30 või 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

639309

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014