

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Elicea® 5 mg film tableta të mbështjellura
Elicea® 10 mg film tableta të mbështjellura
Elicea® 20 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 5 mg escitalopram që korrespondon me 6,390 mg escitalopram oksalat.

1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg escitalopram që korrespondon me 12,780 mg escitalopram oksalat.

1 film tabletë e mbështjellur përmban 20 mg escitalopram që korrespondon me 25,560 mg escitalopram oksalat.

Ekscipientët me efekte të njohura

1 film tabletë e mbështjellur 5 mg, 10 mg apo 20 mg përmban 51,3 mg, 102,6 mg, apo 205,3 mg laktozë (si monohidrat laktoze), respektivisht.

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur

5 mg film tableta të mbështjellura: të bardha, të rrumbullakëta, bikonvekse film tableta të mbështjellura me skaje të pjerrëta.

10 mg film tableta të mbështjellura: të bardha, ovale, bikonvekse film tableta të mbështjellura të shënuara në njërin anë. Tableta mund të ndahet në dy doza të barabarta.

20 mg film tableta të mbështjellura: të bardha, ovale, bikonvekse film tableta të mbështjellura të shënuara në njërin anë. Tableta mund të ndahet në dy doza të barabarta.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi i episodeve të mëdha depressive.
Trajtimi i çrregullimit të panikut me apo pa agorafobi.
Trajtimi i çrregullimit të ankthit social (fobia sociale).
Trajtimi i çrregullimit të ankthit të përgjithësuar.
Trajtimi i çrregullimit obsesiv-kompulsiv.

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Nuk është demonstruar siguria e dozave ditore mbi 20 mg.

Episodet e mëdha depressive

Dozimi i zakonshëm është 10 mg një herë në ditë. Varësisht nga reagimi i pacientit individual, doza mund të rritet deri në dozën maksimale prej 20 mg në ditë.

Zakonisht nevojiten 2-4 javë për të marrë reagimin antidepressant. Pas trajtimit të simptomave, është i nevojshëm trajtimi për së paku 6 muaj për konsolidimin e reagimit.

Çrregullimi i panikut me ose pa agorafobi

Rekomandohet doza fillestare prej 5 mg për javën e parë para se të rritet doza në 10 mg në ditë. Doza mund të rritet edhe më tej, deri në dozën maksimale prej 20 mg në ditë, varësisht nga reagimi i pacientit individual.

Efikasiteti maksimal arrihet pas rreth 3 muajve. Trajtimi zgjatë disa muaj.

Çrregullimi i ankthit social

Dozimi i zakonshëm është 10 mg një herë në ditë. Zakonisht nevojiten 2-4 javë për të arritur lehtësimin e simptomave. Varësisht nga reagimi i pacientit individual, doza mund të zvogëlohet më pas në 5 mg apo të rritet deri në dozën maksimale prej 20 mg në ditë.

Çrregullimi i ankthit social është sëmundje me kurs kronik dhe rekomandohet trajtimi prej 12 javëve për të konsoliduar reagimin. Trajtimi afatgjatë i reaguesve është studiuar për 6 muaj dhe mund të merret në konsideratë në baza individuale për të parandaluar përsëritjen; përfitimet nga trajtimi duhet të rivlerësohen në intervale të rregullta.

Çrregullimi i ankthit social është terminologji e definuar mirë e një çrregullimi specifik, i cili nuk duhet të përzihet me druajtje të tepërt. Farmakoterapia indikohet vetëm nëse çrregullimi ka ndikim të konsiderueshëm në aktivitetet profesionale dhe sociale.

Vendi i këtij trajtimi krahasuar me terapinë për sjellje konjitive nuk është vlerësuar. Farmakoterapia është pjesë e një strategjie të përgjithshme terapeutike.

Çrregullimi i ankthit të përgjithësuar

Dozimi fillestar është 10 mg një herë në ditë. Varësisht nga reagimi i pacientit individual, doza mund të rritet deri në dozën maksimale prej 20 mg në ditë.

Trajtimi afatgjatë i reaguesve është studiuar për së paku 6 muaj te pacientët që marrin 20 mg/ditë.

Përfitimet nga trajtimi dhe doza duhen të rivlerësohen në intervale të rregullta (shiko seksionin 5.1).

Çrregullimi obsesiv-kompulsiv

Dozimi fillestar është 10 mg një herë në ditë. Varësisht nga reagimi i pacientit individual, doza mund të rritet deri në dozën maksimale prej 20 mg në ditë.

Meqë OCD-ja është sëmundje kronike, pacientët duhet të trajtohen për një periudhë të mjaftueshme për t'u siguruar që ata nuk kanë më simptoma. Përfitimet nga trajtimi dhe doza duhen të rivlerësohen në intervale të rregullta (shiko seksionin 5.1).

Pacientët e moshuar (> 65 vjeç)

Dozimi fillestar është 5 mg një herë në ditë. Varësisht nga reagimi i pacientit individual doza mund të rritet to 10 mg në ditë (shiko seksionin 5.2).

Efikasiteti i escitalopram në çrregullimin e ankthit social nuk është studiuar te pacientët e moshuar.

Popullata pediatrike

Elicea nuk duhet të përdoret në trajtimin e fëmijëve dhe adoleshentëve nën moshën 18 vjeçare (shiko seksionin 4.4).

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Funksioni i reduktuar renal

Nuk janë të nevojshme rregullimet e dozës te pacientët me dëmtim të lehtë apo mesatar renal. Këshillohet të kihet kujdes te pacientët me funksion renal të reduktuar rëndë (CL_{CR} më pak se 30 ml/min) (shiko seksionin 5.2).

Funksioni i reduktuar hepatic

Rekomandohet doza fillestare prej 5 mg në ditë për dy javët e para të trajtimit te pacientët me dëmtim të lehtë apo mesatar hepatic. Varësisht nga reagimi i pacientit individual, doza mund të rritet në 10 mg në ditë. Këshillohet të kihet kujdes dhe titrim shumë të kujdesshëm te pacientët me funksion hepatic të reduktuar rëndë (shiko seksionin 5.2).

Metabolizuesit e dobët të CYP2C19

Te pacientët që njihen se janë metabolizues të dobët sa i përket CYP2C19, rekomandohet doza fillestare prej 5 mg në ditë gjatë dy javëve të para të trajtimit. Varësisht nga reagimi i pacientit individual, doza mund të rritet deri 10 mg në ditë (shiko seksionin 5.2).

Simptomat e ndërprerjes të vërejtura me ndërprerjen e trajtimit

Ndërprerja e papritur duhet shmangur. Kur ndërpritet trajtimi me escitalopram, doza duhet të reduktohet në mënyrë graduale gjatë një periudhe prej së paku një deri dy javëve në mënyrë që të zvogëlohet rreziku i simptomave të ndërprerjes (shiko seksionin 4.4 dhe 4.8). Nëse paraqiten simptoma të patolerueshme pas zvogëlimit të dozës apo me të ndërprerë trajtimin, mund të merret në konsideratë vazhdimi i dozës së përshtuar më parë. Më pas, mjeku mund të vazhdojë me zvogëlimin e dozës, por në një shkallë më graduale.

Metoda e administrimit

Elicea administrohet si dozë e vetme ditore dhe mund të merret me apo pa ushqim.

4.3 Kundër-indikacionet

Hipersensitivitet në substancën aktive apo në ndonjërin nga ekscipientet e listuara në seksionin 6.1.

Trajtimi i njëkohshëm me inhibitorë jo-selektiv *irreversibil* të monoaminë oksidazës (inhibitorë MAO) kundërindikohet për shkak të rrezikut të sindromës së serotoninës me agjitacion, tremor, hipertermi, etj. (shiko seksionin 4.5).

Kombinimi i escitalopram me inhibitorë MAO-A *reversibil* (p.sh. moklobemide) apo inhibitorë MAO *jo-selektiv reversibil* linezolid kundërindikohet për shkak të rrezikut të fillimit të sindromës së serotoninës (shiko seksionin 4.5).

Escitaloprami kundërindikohet te pacientët që janë të njohur për prolongim të intervalit QT apo sindromë të QT-së së gjatë kongjenitale.

Escitaloprami kundërindikohet bashkë me produkte mjekësore që njihen se prolongojnë intervalin QT (shiko seksionin 4.5).

4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Paralajmërimet dhe masat paraprake të veçanta në vijim aplikohen për klasën terapeutike të SSRI-ve (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors - Inhibitorët Selektiv të Ri-marrjes së Serotoninës).

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Popullata pediatrike

Escitalopram nuk duhet të përdoret për trajtim të fëmijëve dhe adoleshentëve nën moshën 18 vjeçare. Më shpesh janë vërejtur sjellje të ndërlidhura me vetëvrasje (tentime për vetëvrasje dhe mendime për vetëvrasje) dhe sjellje armiqësore (kryesisht agresivitet, sjellje kundërshtuese dhe zemërim) në eksperimente klinike të fëmijët dhe adoleshentët e trajtuar me antidepressant sesa të ata të trajtuar me placebo. Nëse megjithatë merret vendimi për trajtim, bazuar në nevojën klinike, pacienti duhet të monitorohet me kujdes për shfaqje të simptomave vetëvrasëse. Përveç kësaj, mungojnë të dhënat lidhur me sigurinë afatgjatë të fëmijëve dhe adoleshentëve përkitazi me rritjen, pjekurinë dhe zhvillimin konjitiv dhe të sjelljeve.

Ankthi paradoksal

Disa pacientë me çrregullim të panikut mund të përjetojnë rritje të simptoma të ankthit në fillim të trajtimit me antidepressantë. Ky reaksion paradoksal zakonisht largohet brenda dy javëve gjatë trajtimit të vazhdueshëm. Këshillohet dozë e ulët e fillimit për të zvogëluar gjasat për efekte anksiojenike (shiko seksionin 4.2).

Sulmet

Escitalopram duhet ndërprerë nëse te pacienti paraqiten sulme për të parën herë, apo nëse ka rritje në shpeshtësinë e sulmeve (te pacientët me diagnozë paraprake të epilepsisë). SSRI-të duhet shmangur te pacientët me epilepsi të paqëndrueshme dhe pacientët me epilepsi të kontrolluar duhet të monitorohen prej së afërmi.

Mania

SSRI-të duhen përdorur me kujdes te pacientët me të kaluar me mani/hipomani. SSRI-të duhen ndërprerë te çdo pacient që hyn në fazën e manisë.

Diabeti

Te pacientët me diabet, trajtimi me SSRI mund të ndryshojë kontrollin glikemik (hipoglikemia apo hiperglicemia). Mund të jetë e nevojshme rregullimi i dozës së insulinës dhe/ose dozës hipoglikemike orale.

Vetëvrasja/mendimet vetëvrasëse apo përkeqësimi klinik

Depresioni lidhet me një rritje të rrezikut për mendime vetëvrasëse, dëmtim të vetvetes dhe vetëvrasje (ngjarje që lidhen me vetëvrasje). Ky rrezik vazhdon derisa të paraqitet një lehtësim i konsiderueshëm. Meqë përmirësimi mund të mos paraqitet gjatë javëve të para të trajtimit apo më gjatë, pacientët duhet të monitorohen prej së afërmi derisa të ndodhë përmirësimi i tillë. Është përvojë e përgjithshme klinike që rreziku nga vetëvrasja mund të rritet në fazat e hershme të shërimit.

Gjendjet tjera psikiatrike për të cilat përshkruhet escitaloprami gjithashtu mund të lidhen me rritje të rrezikut të ngjarjeve që lidhen me vetëvrasje. Përveç kësaj, këto gjendje mund të jenë bashkë-sëmundje me çrregullim madhor depresiv. Masat e njëjta paraprake të vërejtura gjatë trajtimit të pacientëve me çrregullim madhor depresiv duhet të vëzhgohen gjatë trajtimit të pacientëve me çrregullime tjera psikiatrike.

Pacientët me të kaluar me ngjarje të lidhur me vetëvrasje, apo ata që shfaqin shkallë të konsiderueshme të ideve vetëvrasëse para fillimit të trajtimit, është e njohur se janë me rrezikshmëri më të lartë për mendime vetëvrasëse apo tentime për vetëvrasje, dhe duhet të kenë monitorim të kujdesshëm gjatë trajtimit. Meta-analiza e eksperimenteve klinike të kontrolluara me placebo për barëra antidepressive te pacientët e rritur me çrregullime psikiatrike ka treguar rrezikshmëri të rritur për sjellje vetëvrasëse me antidepressant krahasuar me placebo te pacientët e moshës më pak se 25 vjeç. Mbikëqyrja e afërt e pacientëve dhe në veçanti e atyre me rrezikshmëri të lartë duhet të shoqërojë terapinë me barëra, posaçërisht në faza të hershme të trajtimit dhe pas ndryshimeve të dozave.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pacientët (dhe kujdestarët e pacientëve) duhet të lajmërohen lidhur me nevojën për monitorim për çfarëdo përkeqësimi klinik, sjellje apo mendime vetëvrasëse dhe ndryshime të pazakonshme në sjellje, dhe duhet të kërkojnë këshillim të menjëhershëm nëse janë të pranishme këto simptoma.

Akatizia/nervozizmi psikomotorik

Përdorimi i SSRI-ve/SNRI-ve është lidhur me zhvillimin e akatizisë, që karakterizohet me nervozizëm subjektivisht të pakëndshëm apo shqetësues dhe me nevojë për të lëvizur shpesh të shoqëruar me pamundësi për t'u ulur apo qëndruar në një vend. Kjo ka më së shumti të ngjarë të paraqitet brenda dy javëve të para të trajtimit. Te pacientët që u zhvillohen këto simptoma, rritja e dozës mund të jetë e dëmshme.

Hiponatremia

Hiponatremia, me siguri për shkak të sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH), është raportuar rrallë me përdorimin e SSRI-ve dhe në përgjithësi largohet me ndërprerjen e terapisë. Duhet ushtruar kujdes te pacientët me rrezikshmëri, siç janë të moshuarit apo pacientët me cirrozë, apo nëse përdoret me kombinim me barëra tjera të cilat mund të shkaktojnë hiponatremi.

Hemorragjia

Me SSRI ka pasur raportime të jonormaliteteve të gjakderdhjeve lëkurore, siç janë ekimoza dhe purpura. Këshillohet të kihet kujdes te pacientët që marrin SSRI, posaçërisht në rastet e përdorimit të njëkohshëm me antikoagulantë oral, me produkte mjekësore që njihen se ndikojnë në funksionin e trombociteve (p.sh. antipsikotikët dhe fenotiazinat jotipike, shumica e antidepressantëve treciklik, acidi acetilsalicilik dhe produktet mjekësore jo-steroidale antiinflamatore (NSAID-ët), ticlopidina dhe dipiridamoli) dhe te pacientët me tendencë të njohura për gjakderdhje. SSRI/SNRI mund ta rrisin rrezikun e hemorragjisë pas lindjes (shih pjesët 4.6, 4.8).

ECT (terapia elektrokonvulzive)

Ekziston përvojë e limituar klinike në lidhje me administrimin e njëkohshëm të SSRI-ve dhe ECT-së, prandaj këshillohet që të kihet kujdes.

Sindroma serotoninës

Këshillohet të kihet kujdes nëse escitaloprami përdoret në mënyrë të njëkohshme me produkte mjekësore me efekte serotonergjike siç janë sumatriptani apo triptanët tjerë, tramadoli, buprenorfina dhe triptofani.

Në raste të rralla, sindroma e serotoninës, sëmundje potencialisht kërcënuese për jetën është raportuar te pacientët që përdorin SSRI-të njëkohësisht me produkte mjekësore serotonergjike (shih pjesën 4.5). Kombinimi i simptomave si agjitacioni, dridhja, mioklonusi dhe hipertermia mund të tregojnë zhvillimin e kësaj gjendjeje. Nëse kjo ndodhë, trajtimi me SSRI dhe produkte mjekësore serotonergjike duhet të ndërpritet menjëherë dhe të fillohet me trajtim simptomatik. Nëse trajtimi shoqëruet arsyetohet klinikisht, këshillohet një vëzhgim i kujdesshëm i pacientit, veçanërisht gjatë fillimit të trajtimit dhe rritjes së dozës.

St. John's Wort

Përdorimi i njëkohshëm i SSRI-ve dhe barërave bimore që përmbajnë St. John's Wort (*Hipericum perforatum*) mund të rezultojë në rritje të incidencës së reaksioneve negative (shiko seksionin 4.5).

Simptomat e ndërprerjes të vërejtura me ndaljen e trajtimit

Simptomat e ndërprerjes të vërejtura me ndaljen e trajtimit janë të zakonshme, posaçërisht nëse ndërprerja është e papritur (shiko seksionin 4.8). Në eksperimente klinike, ngjarjet negative të vërejtura pas ndërprerjes së trajtimit janë shfaqur në afërsisht 25% të pacientëve të trajtuar me escitalopram dhe 15% të pacientëve që kanë marrë placebo.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Rreziku i simptomave të ndërprerjes mund të varet nga disa faktorë, duke përfshirë kohëzgjatjen dhe dozën e terapisë dhe shkallën e zvogëlimit të dozës. Marramendja, çrregullimet e ndijore (duke përfshirë paraestezinë dhe ndjenjën e shokut elektrik), çrregullimet e gjumit (duke përfshirë insomninë dhe ëndrrat e thella), agjitacioni apo ankthi, nauzea dhe/ose vjellja, dridhja, konfuzioni, djersitja, dhembja e kokës, diarreja, palpitacionet, mostabiliteti emocional, iritueshmëria dhe çrregullimet në të shikuar janë reaksionet e raportuara më së shpeshti. Në përgjithësi këto simptoma janë të lehta deri në të mesme, megjithatë, te disa pacientë ato mund të jenë të rënda për kah intensiteti.

Ato zakonisht shfaqen brenda disa ditëve të para të ndërprerjes së trajtimit, por ka pasur raportime të rralla të simptomave të tilla te pacientët të cilët pa dashje kanë lënë një dozë pa e marrë. Në përgjithësi këto simptoma janë të vetë-kufizueshme dhe zakonisht largohen brenda 2 javëve, edhe pse te disa individë ato mund të zgjaten (2-3 muaj apo më shumë). Prandaj rekomandohet që escitaloprami të reduktohet gradualisht gjatë ndërprerjes së trajtimit për një periudhë prej disa javëve apo muajve, sipas nevojave të pacientit (shiko “Simptomat e ndërprerjes të vërejtura me ndalimin e trajtimit”, seksioni 4.2).

Sëmundja koronare e zemrës

Për shkak të përvojës së kufizuar klinike, këshillohet të kihet kujdes me pacientët me sëmundje koronare të zemrës (shiko seksionin 5.3).

Prolongimi i intervalit QT

Escitaloprami është zbuluar se shkakton prolongim të intervalit QT që varet nga doza. Rastet e prolongimit të intervalit QT dhe aritmitë ventrikulare duke përfshirë torsade de pointes janë raportuar gjatë periudhës pas marketingut, kryesisht te pacientët e gjinisë femërore, me hipokalemia, apo me prolongim ekzistues të intervalit QT apo me sëmundje tjera kardiale (shiko seksionet 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 dhe 5.1).

Rekomandohet të kihet kujdes te pacientët me bradikardi të konsiderueshme; apo te pacientët me infarkt akut miokardial të kohëve të fundit apo dështim të pakompensuar të zemrës.

Çrregullimet e elektrolitëve siç janë hipokalemia dhe hipomangnezemia rrisin rrezikun për aritmi malinje dhe duhet të korrigjohen para se të fillohet me trajtimin me escitalopram.

Nëse trajtohen pacientët me sëmundje të qëndrueshme kardiale, duhet të merret në konsideratë shqyrtimi i ECG-së para se të fillohet me trajtimin.

Nëse shenjat e aritmisë kardiale shfaqen gjatë trajtimit me escitalopram, trajtimi duhet të tërhiqet dhe duhet të kryhet ECG-ja.

Glaukoma me kënd të mbyllur

SSRI-të duke përfshirë escitalopramin mund të kenë efekt në madhësinë e bebëzave që rezulton në midriazë. Ky efekt midriatik ka potencialin që të ngushtojë këndin e syrit që rezulton në rritje të presionin intraokular dhe glaukomë me kënd të mbyllur, posaçërisht te pacientët me predispozita për një gjë të tillë. Për këtë arsye escitaloprami duhet të përdoret me kujdes te pacientët me glaukomë me kënd të mbyllur apo me të kaluar me glaukomë.

Mosfunksionimi seksual

Frenuesit selektivë të rimarrjes së serotoninës (SSRIs)/frenuesit e rimarrjes së serotoninës norepinefrinës (SNRIs) mund të shkaktojnë simptoma të mosfunksionimit seksual (shih pjesën 4.8). Ka pasur raporte për mosfunksionim seksual afatgjatë, ku simptomat kanë vazhduar pavarësisht nga ndërprerja e SSRI/SNRI-ve.

Laktoza

Elicea përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla të trashëguara të mos-tolerancës së galaktozës, deficiencë të total laktazës apo keqabsorbim të glukozës-galaktozës nuk duhet të marrin këtë bar.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.5 Ndërveprimet me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Ndërveprimet farmakodinamike

Kombinimet e kundërrindikuara:

MAOI-të ireverzibile jo-selektive

Janë raportuar raste të reaksioneve të rënda te pacientët që marrin SSRI në kombinim me inhibitorë jo-selektiv, ireverzibil të monoaminë oksidazës (MAOI), dhe te pacientët që kohëve të fundit kanë ndërprerë trajtimin me SSRI dhe kanë filluar trajtimin e tillë me MAOI (shiko seksionin 4.3). Në disa raste, pacienti ka zhvilluar sindromën e serotoninës (shiko seksionin 4.8).

Escitalopram kundërrindikohet në kombinim me MAOI-të jo-selektive ireverzibile. Escitaloprami mund të fillohet 14 ditë pas ndërprerjes së trajtimit me MAOI ireverzibil. Duhet të kalojnë së paku 7 ditë pas ndërprerjes së trajtimit me escitalopram, para se të fillohet me MAOI jo-selektiv ireverzibil.

Inhibitorët e MAO-A reverzibil, selektiv (moclobemide)

Për shkak të rrezikut të sindromës së serotoninës, kombinimi i escitalopramit me inhibitorë MAO-A, siç është moclobemidi kundërrindikohet (shiko seksionin 4.3). Nëse dëshmohet se ky kombinim është i domosdoshëm, atëherë duhet të fillohet me dozën minimale të rekomanduar dhe duhet të fuqizohet monitorimi klinik.

Inhibitorët e MAO reverzibil jo-selektiv (linezolid)

Linezolidi antibiotik është inhibitorë i MAO jo-selektiv dhe nuk duhet dhënë pacientëve që trajtohen me escitalopram. Nëse dëshmohet që ky kombinim është i domosdoshëm, ai duhet të jepet në dozat minimale dhe me monitorim të afërt klinik (shiko seksionin 4.3).

Inhibitorët e MAO-B ireverzibil selektiv (selegiline)

Në kombinim me selegiline (inhibitorë ireverzibil i MAO-B), kërkohet kujdes për shkak të rrezikut të zhvillimit të sindromës së serotoninës. Dozat e selegilinës deri në 10 mg/ditë janë bashkë-administruar në mënyrë të sigurt me citalpramin racemik.

Prolongimi i intervalit QT

Nuk janë kryer studime farmakokinetike dhe farmakodinamike të escitalopramit të kombinuar me produkte tjera mjekësore që prolongojnë intervalin QT. Efekti shtesë i escitalopramit dhe këtyre produkteve mjekësore nuk mund të përjashtohet. Prandaj, bashkë-administrimi i escitalopramit me produkte që prolongojnë intervalin QT, siç janë antiaritmikët e Klasës IA dhe III, antipsikotikët (p.sh. derivatet e fenotiazinës, pimozidi, haloperidoli), antidepressantët treciklik, disa agjentë antimikrobiale (p.sh. sparfloxacina, moksifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trajtimi anti-malarie veçanërisht halofantrina), disa antihistamina (astemizoli, mizolastina), kundërrindikohen.

Kombinimet që kërkojnë masa paraprake për përdorim:

Produktet mjekësore serotonergjike

Bashkë-administrimi me produkte mjekësore serotonergjike (p.sh. tramadol, buprenorfinë, sumatriptan dhe triptanët tjerë) mund të çojë në sindromën e serotoninës (shih pjesën 4.4).

Produktet mjekësore që ulin prapën e sulmit

SSRI-të mund të ulin prapën e sulmit. Rekomandohet kujdes kur përdoren njëkohësisht produkte mjekësore që janë në gjendje të ulin prapën e sulmit (p.sh. antidepressantët (treciklikët, SSRI-të), neuroleptikët (fenotiazina, tioksantenet dhe butirofenonet), meflokuin, bupropion dhe tramadol).

Litium, triptofan

Ka pasur raporte të përmirësimit të efekteve kur SSRI-të janë dhënë bashkë me litium apo triptofan, prandaj përdorimin i njëkohshëm i SSRI-ve me këto produkte mjekësore duhet të bëhet me kujdes.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

St. John's Wort

Përdorimi i njëkohshëm i SSRI-ve dhe barërave bimore që përmbajnë St. John's Wort (*Hipericum perforatum*) mund të rezultojë në rritje të incidencës së reaksioneve negative (shiko seksionin 4.4).

Hemorragjia

Efekti i ndryshuar anti-koagulant mund të shfaqet kur escitalopram kombinohet me antikoagulantë oral. Pacientët që marrin terapi me antikoagulant oral duhet të kenë monitorim të kujdesshëm të koagulimit kur fillohet apo ndërpritet escitaloprami (shiko seksionin 4.4). Përdorimi i njëkohshëm i barërave jo-steroidale anti-inflamatore (NSAID-ve) mund të rrisë tendencën për gjakderdhje (shiko seksionin 4.4).

Alkooli

Nuk priten ndërveprime farmakodinamike apo farmakokinetike ndërmjet escitalopramit dhe alkoolit. Sidoqoftë, sikur me produktet tjera mjekësore psikotropike, nuk këshillohet kombinimi me alkool.

Produktet mjekësore që nxisin hipokaleminë/hipomagnezeminë

Kujdesi është i nevojshëm në përdorimin e njëkohshëm të produkteve mjekësore që nxisin hipokaleminë/hipomagnezeminë pasi që këto gjendje rrisin rrezikun e aritmive malinje (shiko seksionin 4.4).

Ndërveprimet farmakokinetike

Ndikimi i produkteve tjera mjekësore në farmakokinetikën e escitalopramit

Metabolizimi i escitalopramit kryesisht ndërmjetësohet nga CYP2C19. CYP3A4 dhe CYP2D6 mund të kontribuojnë gjithashtu në metabolizimin por në një shkallë më të ulët. Metabolizimi i metabolitit kryesor S-DCT (escitalopram i demetiluar) duket se pjesërisht katalizohet nga CYP2D6.

Bashkëadministrimi i escitalopramit me omeprazol 30 mg një herë në ditë (inhibitorë i CYP2C19) ka rezultuar në rritje mesatare (afërsisht 50%) të përqendrimeve të escitalopramit në plazma.

Bashkëadministrimi i escitalopramit me cimetidinë 400 mg dy herë në ditë (inhibitor i përgjithshëm i enzimave me fuqi mesatare) ka rezultuar në rritje mesatare (afërsisht 70%) të përqendrimeve të escitalopramit në plazma. Kur escitaloprami administrohet në kombinim me cimetidinë rekomandohet të kihet kujdes. Mund të jenë të nevojshme rregullimet e dozës.

Prandaj, duhet ushtruar kujdes kur përdoret në mënyrë të njëkohshme me inhibitorë të CYP2C19 (p.sh. omeprazoli, esomeprazoli, flukonazoli, fluvoksamina, lansoprazoli, tiklopidina) apo cimetidinë. Reduktimi i dozës së escitalopramit mund të jetë i nevojshëm bazuar në monitorimin e efekteve anësore gjatë trajtimit të njëkohshëm (shih pjesën 4.4).

Efektet e escitalopramit në farmakokinetikën e produkteve tjera mjekësore

Escitaloprami është inhibitorë i enzimës CYP2D6. Rekomandohet që të kihet kujdes kur escitaloprami bashkë-administrohet me produkte mjekësore që kryesisht metabolizohen nga kjo enzime, dhe që kanë indeks të ngushtë terapeutik, p.sh. flekainida, propafenoni dhe metoprololi (kur përdoret në insuficiencën kardiakë), apo disa produkte mjekësore që veprojnë në SNQ që kryesisht metabolizohen nga CYP2D6, p.sh. antidepressantët si desipramina, klomipramina dhe nortriptilina apo antipsikotikët si risperidoni, tioridazina dhe haloperidoli. Mund të jenë të nevojshme rregullimet e dozës.

Bashkë-administrimi me desipraminë apo metoprolol ka rezultuar në të dyja rastet në rritje dyfish në nivelet në plazma të këtyre dy substrateve të CYP2D6.

Studimet *In vitro* kanë demonstruar që escitaloprami mund të shkaktojë inhibim të dobët të CYP2C19. Rekomandohet të kihet kujdes me përdorimin e njëkohshëm të produkteve mjekësore që metabolizohen nga CYP2C19.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqyerja me gj

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Shtatzënia

Për escitalopramin ekzistojnë vetëm të dhëna të kufizuara në dispozicion lidhur me shtatzënitë e ekspozuara.

Studimet në kafshë kanë treguar toksicitet riprodhues (shiko seksionin 5.3). Escitaloprami nuk duhet përdorur gjatë shtatzënisë përveç nëse është qartazi e domosdoshme dhe vetëm pas shqyrtimit të kujdesshëm të çështjeve që kanë të bëjnë me rrezikshmërinë/benefitet.

Të porsalindurit duhet të vëzhgohen nëse përdorimi i escitalopramit nga nëna vazhdon në fazat e vonshme të shtatzënisë, posaçërisht në tremujorin e tretë. Ndërprerja e papritur duhet shmangur gjatë shtatzënisë.

Simptomat në vijim mund të shfaqen te të porsalindurit pas përdorimit nga nëna të SSRI/SNRI-ve në fazat e vonshme të shtatzënisë: shqetësimi respirator, cianoza, apnea, sulmet, jostabiliteti i temperaturës, vështirësitë në të ushqyer, vjellja, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksia, tremori, dridhërima, iritueshmëria, letargjia, qarja konstante, përgjumja dhe vështirësitë për fjetje. Këto simptoma mund të jenë për shkak të efekteve serotonergjike apo simptomave të ndërprerjes. Në shumicën e rasteve komplikimet fillojnë menjëherë apo shpejt pas lindjes (<24 orë).

Të dhënat epidemiologjike kanë sugjeruar që përdorimi i SSRI-ve në shtatzëni, posaçërisht në shtatzëni të vonë, mund të rrisë rrezikun e hipertensionit të vazhdueshëm pulmonar në të porsalindurin (PPHN). Rreziku i vëzhguar ishte afërsisht 5 raste në 1,000 shtatzëni. Në popullatën e përgjithshme paraqiten 1 deri 2 raste të PPHN-së për 1,000 shtatzëni.

Të dhënat e vëzhgimit tregojnë një rrezik të shtuar (më pak se dyfish) të hemorragjisë pas lindjes pas ekspozimit ndaj SSRI/SNRI-ve brenda muajit para lindjes (shih pjesët 4.4, 4.8).

Ushqyerja me gjë

Është e pritshme që escitaloprami do të ekskretohet në qumështin e njeriut. Rrjedhimisht, ushqyerja me gjë nuk rekomandohet gjatë trajtimit.

Fertiliteti

Të dhënat nga studimet me kafshë kanë treguar që citaloprami mund të ndikojë në cilësinë e spermës (shiko seksionin 5.3).

Raportimet e rasteve njerëzore me disa SSRI kanë treguar që efekti në spermë është i kthyeshem. Deri më tani nuk është vëzhguar ndikimi në fertilitet te njerëzit.

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Edhe pse escitalopram është treguar se nuk ndikon në funksionin intelektual apo në performancën psikomotorike, cilido produkt mjekësor psikoaktiv mund të dobësojë gjykimin apo aftësitë.

Pacientët duhet të paralajmërohen lidhur me rrezikun potencial të ndikimit në zotësinë e tyre për të vozitur automjetin apo për të operuar makineritë.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Reaksionet negative janë më të shpeshtat gjatë javës së parë apo të dytë të trajtimit dhe zakonisht u zvogëlohet intensiteti dhe shpeshtësia me vazhdimin e trajtimit.

Lista e tabeluar e reaksioneve anësore

Reaksionet negative të njohura për SSRI-të dhe gjithashtu të raportuara për escitalopram qoftë në studime klinike të kontrolluara me placebo apo si ngjarje spontane pas marketingut janë listuar më poshtë sipas klasës së sistemeve të organeve dhe shpeshtësisë.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Shpeshtësitë janë marrë nga studimet klinike; ato nuk janë të korrigjuara nga placebo.

Shpeshtësia është definuar si: shumë e zakonshme ($\geq 1/10$); e zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$); e pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$); e rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$); shumë e rrallë ($< 1/10,000$); nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion).

Klasa e sistemit të organeve	Shpeshtësia	Efekti i padëshirueshëm
Çrregullimet në sistemin e qarkullimit të gjakut dhe limfatic	Nuk dihet	Trombocitopenia
Çrregullimet e sistemit imunitar	E rrallë	Reaksioni anafilaktik
Çrregullimet endokrine	Nuk dihet	Sekretimi i papërshtatshëm i ADH-së
Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri	E zakonshme	Rënie e apetitit, rritje e apetitit, rritje e peshës
	E pazakonshme	Rënie e peshës
	Nuk dihet	Hiponatremia, anoreksia ¹
Çrregullimet psikiatrike	E zakonshme	Ankthi, nervozizmi, ëndrrat jonormale, rënie e libidos Te femrat: anorgazmia
	E pazakonshme	Bruksizmi, agjitacioni, të qenit me nerva, sulmi i panikut, gjendja e konfuzionit
	E rrallë	Agresion, depresionalizim, halucinacione
	Nuk dihet	Mani, ide vetëvrasëse, sjellje vetëvrasëse ²
Çrregullimet e sistemit nervor	Shumë e zakonshme	Dhembje koke
	E zakonshme	Insomnia, përgjumje, marramendje, parastezi, tremor
	E pazakonshme	Çrregullim i shijes, çrregullim i gjumit, sinkope
	E rrallë	Sindroma e serotoninës
	Nuk dihet	Diskinezia, çrregullime në lëvizje, konvulzion, nervozizëm psikomotorik/ akatizia ¹
Çrregullimet e syrit	E pazakonshme	Midriazë, çrregullim në të pamur
Çrregullimet e veshit dhe labirintit	E pazakonshme	Tinit
Çrregullimet kardiake	E pazakonshme	Takikardia
	E rrallë	Bradikardia
	Nuk dihet	Elektrokardioagrami i QT-së i prolonguar, aritmi ventrikulare duke përfshirë torsade de pointes
Çrregullimet vaskulare	Nuk dihet	Hipotension ortostatik
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	E zakonshme	Sinusit, hapje e gojës nga përgjumja
	E pazakonshme	Epistaksë
Çrregullimet gastrointestinale	Shumë e zakonshme	Nauze
	E zakonshme	Diarre, konstipacion, vjellje, tharje e gojës
	E pazakonshme	Hemorragji gastrointestinale (duke përfshirë hemorragjinë rektale)
Çrregullimet hepatobiliare	Nuk dihet	Hepatiti, testi jonormal i funksionit të mëlçisë
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	E zakonshme	Rritja e djersitjes
	E pazakonshme	Urtikarie, alopecia, skuqje, pruriti
	Nuk dihet	Ekimioza, angjioedema
Çrregullimet muskulo-skeletore dhe të indit lidhës	E zakonshme	Artralgjia, mialgjia
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar	Nuk dihet	Mbajtje e urinës

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimet në sistemin riprodhues dhe çrregullimet në gjinj	E zakonshme	Te meshkujt: çrregullime në ejakulim, impotencë
	E pazakonshme	Te femrat: metrorrhagjia, menorrhagjia
	Nuk dihet	Galaktorrhoea, hemorragjia pas lindjes ³ Te meshkujt: priapizmi
Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të dhënies	E zakonshme	Lodhje, përkësia
	E pazakonshme	Edema

¹ Këto ngjarje janë raportuar për klasën terapeutike të SSRI-ve

² Rastet e ideve vetëvrasëse dhe sjelljeve vetëvrasëse janë raportuar gjatë terapisë me escitalopram apo në fillim pas ndërprerjes së trajtimit (shiko seksionin 4.4)

³ Kjo ngjarje është raportuar për klasën terapeutike të SSRI/SNRI-ve (shih pjesët 4.4, 4.6).

Prolongimi i intervalit QT

Rastet e prolongimit të intervalit QT dhe aritmive ventrikulare duke përfshirë torsade de pointes janë raportuar gjatë periudhës pas marketingut, kryesisht te pacientët e gjinisë femërore, me hipokalemi, apo me prolongim ekzistues të intervalit QT apo sëmundjeve tjera kardiake (shiko seksionet 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 dhe 5.1).

Efektet e klasës:

Studimet epidemiologjike, të kryera kryesisht me pacientë të moshës 50 vjeçare e më shumë, kanë treguar rritje të rrezikut të frakturave të eshtrave te pacientët që marrin SSRI-të dhe TCA-të. Mekanizmi që çon në këtë rrezik nuk është i njohur.

Simptomat e ndërprerjes të vërejtura me ndaljen e trajtimit

Ndërprerja e SSRI-ve/SNRI-ve (posaçërisht kur ndërprerja është e papritur) zakonisht rezulton në simptoma të ndërprerjes. Marramendja, çrregullimet ndijore (duke përfshirë paraestezinë dhe ndjenjën e shokut elektrik), çrregullimet e gjumit (duke përfshirë insomninë dhe ëndrrat e thella), agjitacioni apo ankthi, nauzea dhe/ose vjellja, dridhja, konfuzioni, djersitja, dhembja e kokës, diarreja, palpitacionet, mostabiliteti emocional, iritueshmëria dhe çrregullimet në të shikuar janë reaksionet e raportuara më së shpeshti. Në përgjithësi këto simptoma janë të lehta deri në të mesme dhe janë vetë të kufizueshme, megjithatë, te disa pacientë ato mund të jenë të rënda për kah intensiteti dhe/ose të zgjatura. Prandaj rekomandohet që kur trajtimi me escitalopram nuk është më i nevojshëm, të bëhet ndërprerja graduale duke zvogëluar dozën (shiko seksionin 4.2 dhe 4.4).

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara pas marrjes së autorizimit të marketingut është i rëndësishëm. Kjo mundëson monitorimin e vazhdueshëm të raportit përfitim/rrezik të barit. Profesionistët e kujdesit shëndetësor duhet të raportojnë çdo efekt të dyshuar anësor në Agjencinë e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore të Kosovës (AKPPM): www.akppm.com

4.9 Mbidozimi

Toksiciteti

Të dhënat klinike për mbidozimin me escitalopram janë të kufizuara dhe shumë raste përfshijnë mbidozat e njëkohshme me barëra tjera. Në shumicën e rasteve janë raportuar simptoma të lehta apo nuk ka pasur fare simptoma. Rastet fatale nga mbidozimi me escitalopram janë raportuar rrallë me vetëm escitalopram; shumica e rasteve kanë përfshirë mbidozimin me mjekime të njëkohshme. Dozat ndërmjet 400 dhe 800 mg të vetëm escitalopramit janë marrë pa ndonjë simptomë të rëndë.

Simptomat

Simptomat e vërejtura në rastet e mbidozimit me escitalopram përfshijnë simptomat që kryesisht lidhen me sistemin nervor qendror (që sillen nga marramendja, tremori dhe agjitacioni deri në raste të rënda të sindromës së serotoninës, konvulzioneve dhe komës), sistemin gastrointestinal (nauze, vjellje)

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

dhe sistemin kardiovaskular (hipotension, takikardi, prolongim të intervalit QT dhe aritmi) dhe gjendjet e bilancit elektrolite/lëngje (hipokalemi, hiponatremia).

Menaxhimi

Nuk ekziston antidot specifik. Të mbahen të hapura rrugët e frymëmarrjes, të sigurohet oksigjenimi adekuat dhe funksioni respirator. Shpërlarja gastrike dhe përdorimi i thëngjillit të aktivizuar duhet të merret në konsideratë. Shpërlarja gastrike duhet të kryhet sa më shpejtë që është e mundur pas gjellitjes orale. Rekomandohet monitorimi i shenjave kardiake dhe vitale krahas masave të përgjithshme mbështetëse simptomatike. Monitorimi ECG rekomandohet në raste të mbidozimit, te pacientët me dështim kongjektiv të zemrës/bradikardi, te pacientët që njëkohësisht përdorin barëra që prolongojnë intervalin QT, apo te pacientët me metabolizim të ndryshuar, p.sh. dëmtim të mëlçisë.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: antidepresant, inhibitorë selektiv të rimarrjes së serotoninës.
Kodi ATC: N 06 AB 10

Mekanizmi i veprimit

Escitaloprami është inhibitor selektiv i rimarrjes së serotoninës (5-HT) me afinitet të lartë për vendin primar të lidhjes. Ai gjithashtu lidhet në vendin alosterik në transportuesin e serotoninës, me afinitet 1,000 herë më të ulët.

Escitaloprami nuk ka afinitet apo ka afinitet të ulët për një numër të receptorëve duke përfshirë receptorët 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ dhe D₂, α_1 -, α_2 -, β -adrenoceptorët, histaminë H₁, muskarinë kolinergjike, benzodiazepine dhe receptorët opioid.

Inhibimi i rimarrjes së 5-HT-së është me gjasë mekanizmi i vetëm i veprimit që shpjegon efektet farmakologjike dhe klinike të escitalopramit.

Efektet farmakodinamike

Në studimin e ECG-së dyfish të verbër të kontrolluar me placebo me subjekte të shëndetshme, ndryshimi nga niveli bazë në QTc (korrigjimi - Fridericia) ishte 4,3 msec (90% CI: 2,2, 6,4) në dozën 10 mg/ditë dhe 10,7 msec (90% CI: 8,6, 12,8) në dozë mbi-terapeutike prej 30 mg/ditë (shiko seksionet 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 dhe 4.9).

Efikasiteti klinik

Episodet e mëdha depressive

Escitaloprami është zbuluar se është efikas në trajtimin akut të episodeve të mëdha depressive në tri nga katër studime afatshkurta (8 javë) dyfish të verba të kontrolluara me placebo. Në studimin afatgjatë për parandalimin e përsëritjes, 274 pacientë të cilët kishin pasur reagim gjatë fazës fillestare prej 8 javësh me trajtim me etiketë të hapur me escitalopram 10 apo 20 mg/ditë, ishin zgjedhur në mënyrë të rastësishme (randomizuar) për të vazhduar me escitalopram me dozë të njëjtë, apo me placebo, për kohëzgjatje deri në 36 javë. Në këtë studim, pacientët që merrnin escitalopram në vazhdim kanë përjetuar kohë dukshëm më të gjatë deri në përsëritje gjatë 36 javëve pasuese krahasuar me ata që merrnin placebo.

Çrregullimi i ankthit social

Escitaloprami ka qenë efektiv në tri studime afatshkurta (12 javore) dhe në reaguesit në studimin 6 mujor të parandalimit të përsëritjes së çrregullimit të ankthit social. Në studimin 24 javor për zbulimin e dozës, është demonstruar efikasiteti i dozave prej 5, 10 dhe 20 mg escitalopram.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimi i ankthit të përgjithësuar

Escitaloprami në doza prej 10 dhe 20 mg/ditë ka qenë efektiv në katër nga gjithsej katër studime të kontrolluara me placebo.

Në të dhënat e grumbulluara nga tri studime me dizajn të ngjashëm me përfshirjen e 421 pacientëve të trajtuar me escitalopram dhe 419 pacientëve të trajtuar me placebo, ka pasur 47,5% respektivisht 28,9% me reagim dhe 37,1% respektivisht 20,8% me reagim të pjesshëm. Efekti i qëndrueshëm është vërejtur nga java 1. Mbajtja e efikasitetit të escitalopramit 20 mg/ditë është demonstruar në studimin e randomizuar 24 deri 76 javor të mbajtjes së efikasitetit me 373 pacientë që kanë pasur reagim gjatë trajtimit fillestar 12 javor me etiketë të hapur.

Çrregullimi obsesiv-kompulsiv

Në studimin klinik të randomizuar, dyfish të verbër, 20 mg/ditë escitalopram është ndarë nga placebo në rezultatin total Y-BOCS pas 12 javëve. Pas 24 javëve, edhe escitaloprami 10 mg/ditë edhe 20 mg/ditë ishin superior krahasuar me placebo.

Parandalimi i përsëritjes është demonstruar për escitalopramin 10 dhe 20 mg/ditë te pacientët që kishin reaguar ndaj escitalopramit në periudhën 16 javore me etiketë të hapur dhe të cilit kishin hyrë në periudhën 24 javore të randomizuar, dyfish të verbër, të kontrolluar me placebo.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Absorbimi

Absorbimi është pothuajse i plotë dhe i pavarur nga marrja e ushqimit. (Koha mesatare deri në përqendrimin maksimal (T_{max} mesatar) është 4 orë pas dozimit të shumëfishtë). Sikur me citalopramin racemik, biodisponueshmëria absolute e escitalopramit pritet të jetë rreth 80%.

Shpërndarja

Vëllimi i dukshëm i shpërndarjes ($V_{d,\beta}/F$) pas administrimit oral është rreth 12 deri 26 L/kg. Lidhja me proteinat në plazmë është nën 80% për escitalopramin dhe metabolitët e tij kryesorë.

Biotransformimi

Escitaloprami metabolizohet në mëlçi në metabolitë të demetiluara dhe didemetiluara. Të dyja këto janë aktive në aspektin farmakologjik. Në mënyrë alternative, azoti mund të oksidohet për të formuar metabolitin N-oksidi. Të dyja, substanca mëmë dhe metabolitët ekskretohen pjesërisht si glukuronide. Pas dozimit të shumëfishtë përqendrimet mesatare të metabolitëve demetil dhe didemetil janë zakonisht 28-31% dhe <5%, respektivisht, të përqendrimit të escitalopramit. Biotransformimi i escitalopramit në metabolit të demetiluar ndërmjetësohet kryesisht nga CYP2C19. Një kontribut për këtë është i mundshëm edhe nga enzimat CYP3A4 dhe CYP2D6.

Eliminimi

Gjysmë-jeta e eliminimit ($t_{1/2\beta}$) pas dozimit të shumëfishtë është rreth 30 orë dhe pastrimi nga plazma orale (Cl_{oral}) është rreth 0,6 L/min. Metabolitët kryesorë kanë gjysmë-jetë dukshëm më të gjatë. Escitaloprami dhe metabolitët kryesorë supozohet se eliminohet përmes rrugëve hepatike (metabolike) dhe atyre renale, me pjesën kryesore të dozës që ekskretohet si metabolitë në urinë.

Lineariteti/jo-lineariteti

Ekziston farmakokinetika lineare. Nivelet e gjendjes së qëndrueshme në plazmë arrihen në rreth 1 javë. Përqendrimet mesatare të gjendjes së qëndrueshme prej 50 nmol/L (sillen prej 20 në 125 nmol/L) arrihen në dozën prej 10 mg.

Pacientët e moshuar (> 65 vjeç)

Escitaloprami duket se eliminohet më ngadalë te pacientët e moshuar krahasuar me pacientët më të rinj në moshë. Ekspozimi sistematik (AUC) është rreth 50% më i lartë tek të moshuarit krahasuar me vullnetarët e rinj të shëndetshëm (shiko seksionin 4.2).

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Funskioni i reduktuar hepatic

Te pacientët me dëmtim të lehtë apo të mesëm hepatic (Kriteret A dhe B të Child-Pugh), gjysmë-jeta e escitalopramit ishte rreth dy herë më e gjatë dhe ekspozimi ishte rreth 60% më i lartë sesa te subjektet me funksion normal të mëlçisë (shiko seksionin 4.2).

Funskioni i reduktuar renal

Me citalopram racemik, është vërejtur gjysmë-jetë më e gjatë dhe rritje e vogël në ekspozim te pacientët me funksion të reduktuar të veshkave (CLcr 10–53 ml/min). Përqendrimet e metabolitëve në plazmë nuk janë studiuar, por ato mund të ngritën (shiko seksionin 4.2).

Polimorfizmi

Është vërejtur që metabolizuesit e dobët në lidhje me CYP2C19 kanë përqendrimin e escitalopramit në plazmë dy herë më të lartë sesa metabolizuesit e shkallës së gjerë. Nuk është vërejtur ndryshim i konsiderueshëm në ekspozim te metabolizuesit e dobët në lidhje me CYP2D6 (shiko seksionin 4.2).

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Nuk janë bërë seri të plota të studimeve para-klinike konvencionale me escitalopram që kur lidhja e studimeve toksikokinetike dhe toksikologjike të kryera me minj të mëdhenj me escitalopram dhe citalopram kishte treguar profil të ngjashëm. Prandaj, të gjitha informatat për citalopram mund të ekstrapolohen për escitalopramin.

Në studimet krahasuese toksikologjike te minjtë e mëdhenj, escitaloprami dhe citaloprami kanë shkaktuar toksicitet kardial, duke përfshirë insuficiencën kongjестive të zemrës, pas trajtimit për disa javë, kur janë përdorur dozat që kanë shkaktuar toksicitet të përgjithshëm. Kardiotoksiciteti dukej se lidhej me përqendrimet maksimale në plazmë e jo me ekspozimet sistematike (AUC). Përqendrimet maksimale në nivelin kur nuk kanë efekt ishin përtej (8 fish) atyre të arritura në përdorimin klinik, ndërsa AUC-ja për escitalopram ishte vetëm 3 deri 4 fish më e lartë sesa ekspozimi i arritur në përdorimin klinik. Për citalopramin vlerat AUC për S-enantiomerin ishin 6- deri 7-fish më të larta sesa ekspozimi i arritur në përdorimin klinik. Këto gjetje me siguri lidhen me ndikimin e zmadhuar në aminat biogjenike, d.m.th. efektet sekondare krahas atyre primare farmakologjike, që rezultojnë në efekte hemodinamike (reduktim në rrjedhën koronare) dhe ishemi. Sidoqoftë, mekanizmi i saktë i kardiotoksicitetit te minjtë e mëdhenj nuk është i qartë. Përvoja klinike me citalopram dhe përvoja nga eksperimentet klinike me escitalopram, nuk tregojnë që këto gjetje kanë ndërlidhje klinike.

Përmbajtja e rritur e fosfolipideve është vërejtur në disa inde, p.sh. mushkëri, epididimide dhe mëlçi pas trajtimit për periudha më të gjata me escitalopram dhe citalopram te minjtë e mëdhenj. Gjetjet në epididimide dhe mëlçi janë vërejtur në ekspozime të ngjashme me ato te njeriu. Efekti është i kthyeshtë pas ndërprerjes së trajtimit. Akumulimi i fosfolipideve (fosfolipidoza) te kafshët është vërejtur në lidhje me shumë barëra kationike amfifilike. Nuk është e ditur nëse ky fenomen ka ndonjë rëndësi të konsiderueshme për njeriun.

Në studimin e toksicitetit në zhvillim te minjtë e mëdhenj, janë vërejtur efekte embriotoksike (zvogëlimi i peshës së fetusit dhe vonesa të kthyeshme në eshtërim) në ekspozime që në aspektin e AUC-së janë mbi ekspozimin e arritur gjatë përdorimit klinik. Nuk janë vërejtur rritje të shpeshtësisë së keqformimeve. Studimi para- dhe post-natal ka treguar zvogëlim të mbijetesës gjatë periudhës së gjdhënies në ekspozime që në aspektin e AUC-së janë mbi ekspozimin e arritur gjatë përdorimit klinik.

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Të dhënat nga kafshët kanë treguar që citaloprami nxitë reduktimin e indeksit dhe fertilitetit dhe indeksit të shtatzënisë, reduktim në numrin në implantim dhe spermë jonormale në ekspozime që tejkalojnë ekspozimin te njeriu.

Nuk ka të dhëna në dispozicion për escitalopramin te kafshët që lidhen me këtë aspekt.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Baza e tabletës:

Monohidrat laktoze

Krospovidon

Povidon K30

Celulozë, mikrokristaline

Niseshte misri e pre-xhelatinizuar

Stearat magnezi

Film mbështjellësi:

Hipromelozë 6cP (E464)

Dioksid titani (E171)

Monohidrat laktoze

Makrogol 3000

Triacetin

Ngjyrë e zezë:

Shellak (E904)

Oksid hekuri, i zi (E172)

Propilen glikol (E1520)

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërinë në raft

3 vite

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga drita dhe lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

Madhësitë e paketimeve: 28 film tableta të mbështjellura në blister (OPA/Alu/PVC–Alu), në paketim.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta për hedhje.

Çfarëdo produkti i pashfrytëzuar mjekësor apo material i mbetur duhet të hedhet në pajtueshmëri me kërkesat vendore.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

1.3.1	Escitalopram
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

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

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

Elicea 5 mg film tableta të mbështjellura: RMA 3010/04/10/2022

Elicea 10 mg film tableta të mbështjellura: RMA 3011/04/10/2022

Elicea 20 mg film tableta të mbështjellura: RMA 3012/04/10/2022

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 25.05.2012

Data e ripërtirjes të fundit: 04/10/2022

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

Mars, 2023.