

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Lata, 10 mg, film tablete

INN: escitalopram

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži 10 mg escitaloprama (u obliku escitalopram-oksalata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele do skoro bele, ovalne film tablete sa podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Lečenje velikih depresivnih epizoda.
- Lečenje paničnog poremećaja, sa agorafobijom ili bez nje.
- Lečenje socijalnog anksioznog poremećaja (socijalne fobije).
- Lečenje generalizovanog anksioznog poremećaja.
- Lečenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Nije dokazana bezbednost primene dnevnih doza većih od 20 mg.

Velike depresivne epizode

Uobičajena doza je 10 mg jednom dnevno. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta na terapiju, doza može biti povećana do najviše 20 mg dnevno.

Uglavnom je potrebno 2-4 nedelje do pojave odgovora na antidepresivnu terapiju. Nakon povlačenja simptoma potrebno je nastaviti sa primenom leka još najmanje 6 meseci, da bi došlo do konsolidacije terapijskog odgovora.

Panični poremećaj, sa ili bez agorafobije

Preporučena početna doza je 5 mg jednom dnevno u toku prve nedelje, nakon čega se povećava na 10 mg jednom dnevno. Doza se može dalje povećavati do najviše 20 mg jednom dnevno, zavisno od individualnog odgovora pacijenta na terapiju.

Maksimalno dejstvo se postiže nakon približno 3 meseca. Terapija traje nekoliko meseci.

Socijalni anksiozni poremećaj

Uobičajena doza je 10 mg jednom dnevno. Uglavnom je potrebno 2-4 nedelje da bi došlo do ublažavanja simptoma. Nakon toga, doza se može, u zavisnosti od terapijskog odgovora pacijenta, smanjiti na 5 mg ili povećati do najviše 20 mg jednom dnevno.

Socijalni anksiozni poremećaj je poremećaj sa hroničnim tokom, pa se preporučuje terapija u trajanju od 12 nedelja, da bi došlo do konsolidovanja terapijskog odgovora. Ispitivana je dugoročna terapija u trajanju od 6 meseci kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju i može se razmotriti na pojedinačnoj osnovi u cilju sprečavanja relapsa; terapijsku korist terapije treba periodično procenjivati.

Socijalni anksiozni poremećaj je dobro definisan dijagnostički termin koji se odnosi na specifičan poremećaj, i ne treba ga mešati sa preteranom stidljivošću. Farmakoterapija je indikovana samo ako poremećaj značajno ometa profesionalne i društvene aktivnosti.

Upotreba ove terapije u poređenju sa kognitivno bihevioralnom terapijom nije upoređivana. Farmakoterapija je deo celokupne terapijske strategije.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Početna doza je 10 mg jednom dnevno. Zavisno od individualnog odgovora pacijenta na terapiju, doza se može povećati do najviše 20 mg na dan.

Dugotrajna terapija kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju je ispitivana u trajanju od najmanje 6 meseci kod pacijenata koji su primali 20 mg na dan. Korist terapije i dozu treba periodično procenjivati (videti odeljak 5.1).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Početna doza je 10 mg jednom dnevno. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta na terapiju, doza se može povećati do najviše 20 mg na dan.

S obzirom da je opsesivno-kompulzivni poremećaj hronična bolest, trajanje terapije treba da bude dovoljno dugo da bi se omogućilo povlačenje simptoma.

Korist terapije i dozu treba periodično procenjivati (videti odeljak 5.1).

Stariji pacijenti (> 65 godina)

Početna doza je 5 mg jednom dnevno. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta na terapiju, doza se može povećati na 10 mg na dan (videti odeljak 5.2).

Efikasnost escitaloprama kod socijalnog anksioznog poremećaja nije ispitivana kod starijih pacijenata.

Deca i adolescenti (< 18 godina)

Escitalopram ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Podešavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Oprez se savetuje kod pacijenata sa teškim stepenom smanjenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se početna doza od 5 mg na dan tokom prve 2 nedelje terapije. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta na terapiju, doza se može povećati na 10 mg na dan. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre savetuje se oprez i izuzetno pažljivo podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa smanjenom aktivnošću CYP2C19 enzima

Kod pacijenata za koje se zna da su spori metabolizeri putem CYP2C19 enzima, preporučuje se početna doza od 5 mg na dan tokom prve 2 nedelje terapije. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta na terapiju, doza se može povećati na 10 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Simptomi obustave leka koji se javljaju pri prekidu terapije

Treba izbegavati nagli prekid terapije. Prilikom prekida terapije escitalopramom dozu treba postepeno smanjivati tokom perioda od najmanje 1-2 nedelje, da bi se smanjio rizik od pojave simptoma obustave (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ako se nakon smanjenja doze ili prekida terapije jave simptomi koje pacijent teško

podnosi, može se razmotriti ponovno uvođenje prethodno propisane doze. Nakon toga, lekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali još postupnije.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Lata se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza, a može se uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena sa neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO inhibitorima) je kontraindikovana usled rizika od pojave serotoniniskog sindroma sa agitacijom, tremorom, hipertermijom itd. (videti odeljak 4.5).
- Kombinacija escitaloprama sa reverzibilnim MAO-A inhibitorima (npr. moklobemid) ili reverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorom linezolidom je kontraindikovana usled rizika od pojave serotoniniskog sindroma (videti odeljak 4.5).
- Primena escitaloprama je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatim produženjem QT intervala ili urođenim sindromom dugačkog QT intervala.
- Kontraindikovana je istovremena primena escitaloprama sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Navedena posebna upozorenja i mere opreza odnose se na lekove koji spadaju u grupu selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonin (engl. *selective serotonin re-uptake inhibitors*, SSRI).

Pedijatrijska populacija

Escitalopram ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim ispitivanjima sprovedenih kod dece i adolescenata, u grupi koja je primala antidepresive češće su zapažena ponašanja povezana sa suicidom (pokušaj samoubistva i misli o samoubistvu) i neprijateljsko ponašanje (najčešće u vidu agresivnog ponašanja, ispoljavanja inata i besa) u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Ako je, na osnovu kliničke slike, ipak neophodna primena ovog leka, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o dugotrajnom praćenju bezbednosti leka kod dece i adolescenata koji se odnose na praćenja rasta, sazrevanja, razvoja kognitivnih i bihejvioralnih funkcija.

Paradoksalna anksioznost

Kod nekih pacijenata sa paničnim poremećajem mogu se javiti simptomi povećane anksioznosti na početku terapije antidepresivima. Ova paradoksalna reakcija se obično povlači u toku dve nedelje kontinuirane terapije. Preporučuje se primena manjih doza na početku terapije da bi se smanjila verovatnoća anksioznog dejstva (videti odeljak 4.2).

Epileptični napadi

Primenu escitaloprama treba prekinuti ukoliko se kod pacijenata razviju epileptični napadi po prvi put, ili ako dođe do povećanja učestalosti napada (kod pacijenata kod kojih je prethodno dijagnostikovana epilepsija). Primenu selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonin (SSRI) treba izbegavati kod pacijenta sa nestabilnom epilepsijom, a pacijente sa kontrolisanom epilepsijom treba pažljivo pratiti.

Manija

SSRI treba pažljivo primenjivati kod pacijenata koji sa manijom/hipomanijom u anamnezi. Terapiju lekovima iz grupe SSRI treba prekinuti kod svakog pacijenta koji uđe u maničnu fazu.

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, terapija SSRI lekovima može uticati na kontrolu glikemije (hipoglikemija ili hiperglikemija). Može biti neophodno podešavanje doze insulina i/ili oralnih antidijabetika.

Samoubistvo/suicidalne misli ili pogoršanje kliničke slike

Depresija je udružena sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozleđivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik je prisutan sve do pojave značajne remisije bolesti. S obzirom da u toku prvih nekoliko nedelja terapije ili više možda neće doći do poboljšanja, pacijente treba pažljivo pratiti sve dok do poboljšanja ne dođe. Opšte kliničko iskustvo pokazuje da rizik od suicida može da se poveća u ranim stadijumima oporavka.

Druga psihijatrijska stanja u kojima se propisuje escitalopram mogu takođe biti udružena sa povećanim rizikom od nastanka događaja vezanih za suicid. Dodatno, ova stanja mogu biti praćena sa velikim depresivnim poremećajem. Zbog toga istovetne mere opreza treba primeniti pri terapiji pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem kao i pri terapiji pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Zna se da su pacijenti koji su u anamnezi imali događaje povezane sa suicidom, kao i oni koji pre početka terapije pokazuju u značajnoj meri suicidalne ideje, u većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva i treba da budu pod strogim nadzorom za vreme terapije. Meta analize placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lekova kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazale su povećan rizik od suicidalnog ponašanja u grupi pacijenata na terapiji antidepresivima u poređenju sa grupom na placebo kod pacijenata mlađih od 25 godina. Potreban je pažljiv nadzor, posebno pacijenata sa visokim rizikom, naročito na početku terapije i nakon promene doze.

Pacijente (kao i staratelje pacijenata) treba upozoriti na neophodnost praćenja bilo kakvog pogoršanja kliničke slike, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promena u ponašanju i da odmah zatraže medicinski savet, ukoliko se ovi simptomi jave.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primena selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/ inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (engl. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRIs) je udružena sa razvojem akatizije, koju karakteriše subjektivno neprijatan ili opterećujući nemir i potreba za kretanjem, koji obično prati nesposobnost da se sedi ili stoji mirno. Ovo se najčešće javlja u toku prvih nekoliko nedelja terapije. Kod pacijenata kod kojih dolazi do pojave ovih simptoma, povećanje doze može biti štetno.

Hiponatremija

Hiponatremija, uglavnom prouzrokovana neadekvatnom sekrecijom antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*, SIADH), retko je prijavljena pri primeni SSRI i obično se povlači po prekidu terapije. Neophodan je oprez kod pacijenata sa rizikom, kao što su stariji pacijenti ili pacijenti sa cirozom ili kod pacijenata koji istovremeno koriste lekove koji mogu izazvati hiponatremiju.

Hemoragije

Zapaženi su slučajevi neuobičajenih krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura, u toku primene SSRI. Lekovi iz grupa SSRI i SNRI mogu povećati rizik od krvarenja nakon porođaja (videti odeljke 4.6 i 4.8). Opres se savetuje kod pacijenata koji uzimaju SSRI, posebno u toku istovremene primene sa oralnim antikoagulansima, lekovima za koje je utvrđeno da utiču na funkciju trombocita (npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), tiklopidin i dipiridamol), kao i kod pacijenata sa poznatom sklonošću ka krvarenju.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod istovremene primene selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i EKT, stoga se savetuje oprez.

Serotoninski sindrom

Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni escitaloprama sa lekovima koji imaju serotonergički efekat, kao što su sumatriptan ili drugi triptani, tramadol i triptofan.

U retkim slučajevima, prijavljena je pojava serotoninskog sindroma kod pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji SSRI lekovima i serotonergičkim lekovima. Kombinacija simptoma kao što su

agitacija, tremor, mioklonus i hipertermija mogu ukazivati na razvoj ovog stanja. U tom slučaju treba odmah prekinuti terapiju SSRI lekovima i serotonergičkim lekovima i započeti simptomatsku terapiju.

Kantarion

Istovremena primena SSRI i biljnih lekova koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) može dovesti do povećane incidence pojave neželjenih reakcija (videti odeljak 4.5).

Simptomi obustave koji se javljaju usled prekida terapije

Simptomi obustave po prestanku terapije se javljaju često, posebno ukoliko je obustava terapije nagla (videti odeljak 4.8). U toku kliničkih ispitivanja, neželjeni događaji po prestanku terapije javljali su se kod otprilike 25% pacijenata koji su lečeni escitalopramom i kod 15 % pacijenata koji su dobijali placebo.

Rizik od nastanka simptoma obustave leka može zavisiti od nekoliko faktora, uključujući trajanje terapije i dozu koja je primenjena, kao i brzinu smanjenja doze. Vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju i senzacije poput udara struje), poremećaji spavanja (uključujući insomniju i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, dijareja, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i poremećaji vida su najčešće prijavljivane reakcije. Generalno, ovi simptomi su blagi do umereni po intenzitetu, međutim kod nekih pacijenata mogu biti i teški.

Obično se javljaju u toku prvih nekoliko dana po prestanku terapije, međutim prijavljeni su i veoma retki slučajevi pojave ovih simptoma kod pacijenata koji su slučajno propustili dozu leka.

Uglavnom se ovi simptomi povlače spontano i to obično u toku 2 nedelje, iako kod nekih pacijenata mogu duže trajati (2-3 meseca ili više). Zbog toga se pri prekidu terapije preporučuje postepeno smanjivanje doze escitaloprama u toku nekoliko nedelja ili meseci, u skladu sa potrebama pacijenta (videti *Simptomi obustave leka koji se javljaju pri prekidu terapije*, odeljak 4.2).

Seksualna disfunkcija

Prilikom primene selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) može doći do pojave simptoma seksualne disfunkcije (videti odeljak 4.8). Postoje izveštaji o dugotrajnoj seksualnoj disfunkciji, gde se simptomi nastavljaju uprkos prestanka terapije sa SSRI/SNRI.

Koronarna bolest srca

Usled ograničenog kliničkog iskustva, preporučuje se oprez kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca (videti odeljak 5.3).

Produženje QT intervala

Utvrđeno je da escitalopram izaziva dozno-zavisno produženje QT intervala. Slučajevi produženja QT intervala i ventrikularnih aritmija uključujući *torsade de pointes* su prijavljeni tokom post-marketingškog perioda, pretežno kod pacijenata ženskog pola, sa prisutnom hipokalemijom ili postojećim produženjem QT intervala ili drugim srčanim oboljenjima (videti odeljke 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Oprez se savetuje kod pacijenata sa značajnom bradikardijom ili kod pacijenata sa skorašnjim akutnim infarktom miokarda ili dekompenzovanom srčanom insuficijencijom.

Poremećaji ravnoteže elektrolita kao što su hipokalemija i hipomagnezemija povećavaju rizik od nastanka malignih aritmija i treba ih korigovati pre početka terapije escitalopramom.

Ukoliko su pacijenti sa stabilnim srčanim oboljenjem na terapiji, treba razmotriti EKG pregled pre početka terapije.

Ukoliko se pojave znaci srčane aritmije tokom terapije escitalopramom, treba prekinuti terapiju i uraditi EKG pregled.

Glaukom zatvorenog ugla

SSRI, uključujući escitalopram, mogu uticati na veličinu zenica koji dovodi do midrijaze. Ovaj midrijatički efekat izaziva suženje očnog ugla što dovodi do povećanja intraokularnog pritiska i nastanka glaukoma zatvorenog ugla, posebno kod pacijenata sa predispozicijom. Prema tome, escitalopram treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla ili glaukomom u anamnezi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Kontraindikovane kombinacije:

Ireverzibilni neselektivni inhibitori monoamino oksidaze (engl. monoamine oxidase inhibitor, MAOI)

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji SSRI i ireverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorima, i kod pacijenata koji su nedavno prekinuli terapiju SSRI i započeli terapiju ireverzibilnim MAO inhibitorima (videti odeljak 4.3). U nekim slučajevima, došlo je do pojave serotoninskog sindroma (videti odeljak 4.8).

Kontraindikovana je primena escitaloprama u kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorima. Terapija escitalopramom se može započeti 14 dana nakon prekida terapije ireverzibilnim MAO inhibitorima. Potrebno je da prođe najmanje 7 dana od prekida terapije escitalopramom, da bi se započela terapija ireverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorima.

Reverzibilni selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)

Usled rizika od pojave serotoninskog sindroma, kombinacija escitaloprama i MAO-A inhibitora kao što je moklobemid je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Ako se proceni da je primena ove kombinacije neophodna, potrebno je terapiju početi sa minimalnim preporučenim dozama i kliničko praćenje treba pojačati.

Reverzibilni neselektivni MAO inhibitor (linezolid)

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor i ne treba ga davati pacijentima koji su na terapiji escitalopramom. Ako se primena ove kombinacije proceni neophodnom, potrebno je terapiju početi sa minimalnim dozama i uz pažljivo kliničko praćenje (videti odeljak 4.3).

Ireverzibilni selektivni MAO-B inhibitor (selegilin)

Pri primeni kombinacije sa selegilinom (ireverzibilni MAO-B inhibitor) potreban je oprez usled rizika od razvoja serotoninskog sindroma. Selegilin u dozama od 10 mg dnevno je bezbedno primenjivan u kombinaciji sa racematom citaloprama.

Produženje QT intervala

Farmakokinetičke i farmakodinamske studije upotrebe escitaloprama u kombinaciji sa drugim lekovima koji produžavaju QT interval nisu sprovedene. Kumulativni efekat escitaloprama i lekova iz ove grupe se ne može isključiti. Prema tome je kontraindikovana istovremena primena escitaloprama sa lekovima koji produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA I III, antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, neki antimikrobni lekovi (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, antimalarična terapija posebno halofantrin), neki antihistaminici (npr. astemizol, hidroksizin, mizolastin).

Kombinacije koje zahtevaju oprez pri upotrebi:

Serotonergički lekovi

Istovremena primena sa serotonergičkim lekovima (npr. tramadol, sumatriptan i drugi triptani) može dovesti do pojave serotoninskog sindroma.

Lekovi koji snižavaju prag za nastanak epileptičnih napada

SSRI mogu smanjiti prag za nastanak konvulzija. Savetuje se oprez pri primeni kombinacije sa drugim lekovima koji takođe snižavaju prag za nastanak konvulzija (npr. antidepresivi (triciklični, SSRI), neuroleptici (fenotiazini, tioksanteni i butirofenoni), meflohin, bupropion i tramadol).

Litijum, triptofan

Prijavljena je pojava pojačanog dejstva kada se SSRI daju istovremeno sa litijumom ili triptofanom, stoga, istovremenu upotrebu SSRI i ovih lekova treba primenjivati uz oprez.

Kantarion

Istovremena primena SSRI i biljnih lekova koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) može dovesti do povećane učestalosti neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Hemoragije

Izmenjeni antikoagulantni efekti se mogu javiti kada se escitalopram upotrebljava u kombinaciji sa oralnim antikoagulantima. Pacijentima koji dobijaju oralne antikoagulanse treba pažljivo pratiti proces koagulacije kada se započinje ili prestaje sa terapijom escitalopramom (videti odeljak 4.4). Istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) može pojačati sklonost ka krvarenju (videti odeljak 4.4).

Alkohol

Ne očekuje se pojava farmakodinamskih ili farmakokinetičkih interakcija između escitaloprama i alkohola. Međutim, kao i u slučaju primene drugih psihotropnih lekova, ne preporučuje se kombinovanje sa alkoholom.

Lekovi koji izazivaju hipokalemiju/hipomagnezemiju

Preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni lekova koji mogu indukovati hipokalemiju/hipomagnezemiju jer ova stanja povećavaju rizik za nastanak malignih aritmija (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku escitaloprama

Metabolizam escitaloprama je uglavnom posredovan enzimom CYP2C19. CYP3A4 i CYP2D6 takođe mogu da učestvuju u metabolizmu, ali u manjoj meri. Izgleda da je metabolizam glavnog metabolita S-DCT (demetilovanog escitaloprama) delimično katalizovan putem CYP2D6.

Istovremena primena escitaloprama sa 30 mg omeprazola jednom dnevno (inhibitor CYP2C19) dovela je do umerenog povećanja (približno 50%) koncentracije escitaloprama u plazmi.

Istovremena primena escitaloprama sa 400 mg cimetidina dva puta dnevno (umereno snažan opšti inhibitor enzima) dovela je do umerenog povećanja (približno 70%) koncentracije escitaloprama u plazmi. Savetuje se oprez kada se escitalopram primenjuje u kombinaciji sa cimetidinom. Može biti neophodno prilagođavanje doze.

Stoga se savetuje oprez pri istovremenoj primeni sa inhibitorima CYP2C19 (npr. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) ili cimetidinom. Na osnovu praćenja neželjenih dejstava tokom istovremene terapije, može biti neophodno smanjenje doze escitaloprama.

Uticaj escitaloprama na farmakokinetiku drugih lekova

Escitalopram je inhibitor enzima CYP2D6. Preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni escitaloprama sa lekovima koji se uglavnom metabolišu preko ovog enzima i koji imaju uzak terapijski indeks, npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kada se koristi u srčanoj insuficijenciji) ili sa nekim od lekova koji deluju na CNS i koji se uglavnom metabolišu putem CYP2D6, npr. antidepressivi kao što su desipramin, klomipramin i nortriptilin ili antipsihotici kao risperidon, tioridazin i haloperidol. Može biti neophodno podešavanje doze.

Istovremena primena sa desipraminom ili metoprololom dovela je, u oba slučaja, do dvostrukog povećanja koncentracije u plazmi ova dva supstrata CYP2D6 enzima.

In vitro studije su pokazale da escitalopram može takođe da prouzrokuje blagu inhibiciju CYP2C19. Preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni lekova koji se metabolišu putem CYP2C19.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni klinički podaci o primeni escitaloprama u trudnoći.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Escitalopram ne treba koristiti u trudnoći, osim ako je zaista neophodno i tek nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi/rizika.

Ako je primena escitaloprama nastavljena u kasnijim stadijumima trudnoće, posebno u trećem trimestru, potrebno je pratiti novorođenčad. Tokom trudnoće treba izbegavati nagli prekid terapije.

Kod novorođenčadi čije su majke bile na terapiji SSRI/SNRI u kasnim stadijumima trudnoće, mogu se javiti sledeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apnea, epileptični napadi, nestabilnost telesne temperature, teškoće pri hranjenju, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, iritabilnost, letargija, stalno plakanje, somnolencija i problemi sa spavanjem. Ovi simptomi se mogu javiti usled serotonergičkog efekta ili usled obustave leka. U većini slučajeva komplikacije počinju odmah ili ubrzo (<24 sata) nakon porođaja.

Epidemiološki podaci ukazuju da primena SSRI u trudnoći, posebno u kasnijim stadijumima, može povećati rizik od pojave perzistentne pulmonalne hipertenzije kod novorođenčadi (engl. *persistent pulmonary hypertension in the newborn*, PPHN). Zapažen je rizik od približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U opštoj populaciji se pojavljuje 1 do 2 slučaja PPHN na 1000 trudnoća.

Podaci iz observacionih studija ukazuju na povećan rizik (manje od 2 puta) od postpartalnog krvarenja kada su trudnice izložene lekovima iz grupe SSRI/SNRI tokom perioda od mesec dana pre porođaja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Dojenje

Očekuje se izlučivanje escitaloprama u majčino mleko. Stoga se ne preporučuje dojenje tokom terapije.

Plodnost

Podaci dobijeni iz ispitivanja sprovedenih na životinjama su pokazali da citalopram može uticati na kvalitet sperme (videti odeljak 5.3). Pojedinačni slučajevi kod ljudi pri primeni nekih inhibitora preuzimanja serotonina su pokazali da je uticaj na kvalitet sperme reverzibilan. Uticaj na plodnost kod ljudi nije primećen do sada.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Iako je pokazano da escitalopram ne utiče na intelektualne i psihomotorne funkcije, svaka psihoaktivna supstanca može dovesti do poremećaja rasuđivanja i veština. Pacijente treba upozoriti na potencijalni rizik od uticaja leka na njihovu sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije se najčešće javljaju tokom prve ili druge nedelje terapije, a njihov intenzitet i učestalost se uglavnom smanjuju sa nastavkom terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U nastavku su prema klasi sistema organa i učestalosti navedene neželjene reakcije prijavljene kod primene escitaloprama, kao i kod drugih selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina, bilo u placebo kontrolisanim kliničkim studijama ili u toku spontanog postmarketinškog praćenja.

Učestalosti su uzete iz kliničkih studija; nisu korigovane za placebo vrednosti. Učestalost se definiše kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) ili nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	Trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Neadekvatna sekrecija ADH
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Smanjenje apetita, povećanje apetita, povećanje telesne mase

Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Smanjenje telesne mase
	Nepoznato	Hiponatremija, anoreksija ¹
	Često	Anksioznost, nemir, neuobičajeni snovi, smanjen libido žene: anorgazmija
	Povremeno	Bruksizam, agitacija, nervoza, napadi panike, stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	Retko	Agresivno ponašanje, depersonalizacija, halucinacije
	Nepoznato	Manija, suicidalne ideje, suicidalno ponašanje ²
	Veoma često	Glavobolja
	Često	Insomnija, somnolencija, vrtoglavica, parestezija, tremor
Poremećaji oka	Povremeno	Poremećaji ukusa, poremećaji sna, sinkopa
	Retko	Serotoninski sindrom
	Nepoznato	Diskinezija, poremećaji pokreta, konvulzije, psihomotorni nemir/akatizija ¹
	Povremeno	Midrijaza, poremećaji vida
Poremećaji uha i lavirinta	Povremeno	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Tahikardija
	Retko	Bradikardija
	Nepoznato	Produženi QT interval, ventrikularne aritmije uključujući <i>torsade de pointes</i>
	Povremeno	Ortostatska hipotenzija
Vaskularni poremećaji	Nepoznato	Ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Sinuzitis, zevanje
	Povremeno	Epistaksa
	Veoma često	Mučnina
	Često	Dijareja, konstipacija, povraćanje, suva usta
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Gastrointestinalne hemoragije (uključujući rektalne hemoragije)
	Nepoznato	Hepatitis, poremećaji vrednosti testova funkcije jetre
	Često	Pojačano znojenje
	Povremeno	Urtikarija, alopecija, osip, svrab
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	Ekhimoza, angioedem
	Često	Artralgija, mialgija
	Povremeno	Retencija urina
	Nepoznato	Retencija urina
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Muškarci: poremećaji ejakulacije, impotencija
	Povremeno	Žene: metroragija, menoragija
	Nepoznato	Galaktoreja
	Često	Muškarci: prijavizam
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Nepoznato	Postpartalna hemoragija ³
	Često	Zamor, pireksija
	Povremeno	Zamor, pireksija
	Nepoznato	Zamor, pireksija
Opšti poremećaji i reakcije na	Često	Zamor, pireksija

mestu primene	Povremeno	Edem
---------------	-----------	------

¹Ovi događaji su prijavljeni kod lekova koji spadaju u grupu SSRI.

²Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja su prijavljeni tokom terapije escitalopramom ili ubrzo po prekidu terapije (videti odeljak 4.4).

³Ovaj neželjeni događaj je prijavljen po primeni lekova iz grupe SSRI/SNRI (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Produženje QT intervala

Slučajevi produženja QT intervala i ventrikularne aritmije uključujući *torsade de pointes* su prijavljeni tokom postmarketinškog perioda, uglavnom kod pacijenata ženskog pola, sa hipokalemijom, ili sa prethodno postojećim produženjem QT intervala ili drugim oboljenjima srca (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 i 5.1).

Karakteristike terapijske grupe lekova

Epidemiološke studije, sprovedene uglavnom kod pacijenata starosti 50 godina i starijim, pokazale su povećan rizik od frakture kostiju kod pacijenata na terapiji SSRI i tricikličnim antidepressivima. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Simptomi obustave koji se javljaju usled prekida terapije

Prekid terapije lekovima iz grupa SSRI/SNRI (posebno ako je nagli prekid) uobičajeno dovodi do pojave simptoma obustave. Najčešće prijavljene reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, dijareja, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i poremećaji vida. Ovi događaji su uglavnom blagi do umereni i prestaju spontano, međutim, kod nekih pacijenata mogu biti teški i/ili produženi. Stoga se savetuje da, u slučaju da se utvrdi da terapija escitalopramom više nije neophodna, prekid terapije treba izvršiti postepenim smanjenjem doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Klinički podaci o predoziranju escitalopramom su ograničeni i mnogi slučajevi uključuju istovremeno predoziranje sa drugim lekovima. U većini slučajeva prijavljeni su blagi simptomi ili nije bilo simptoma. Prijavljeni su retki slučajevi predoziranja samo escitalopramom sa smrtnim ishodom; većina ovih slučajeva je uključivala i predoziranje drugim lekovima koje je pacijent istovremeno uzimao. Doze između 400 i 800 mg samo escitaloprama su uzimane bez pojave ikakvih teških simptoma.

Simptomi

Simptomi prijavljeni u slučajevima predoziranja escitalopramom uglavnom uključuju simptome koji su u vezi sa centralnim nervnim sistemom (koji se kreću od vrtoglavice, tremora i agitacije do retkih slučajeva serotoninškog sindroma, konvulzije i kome), gastrointestinalnim sistemom (mučnina/povraćanje) i kardiovaskularnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, produženje QT intervala i aritmija) i poremećaje ravnoteže elektrolita i tečnosti (hipokalijemija, hiponatremija).

Terapija

Ne postoji specifičan antidot. Treba uspostaviti i održati prohodnost disajnih puteva, omogućiti adekvatnu oksigenaciju i respiratornu funkciju. Treba razmotriti lavažu želuca i primenu aktivnog uglja. Lavažu želuca treba izvršiti u što kraćem vremenskom periodu nakon oralne ingestije. Preporučuje se praćenje kardioloških i vitalnih znakova uz primenu opšte+ih simptomatskih suportivnih mera.

EKG monitoring se savetuje u slučajevima predoziranja kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom/bradiaritmijama, kod pacijenata koji uzimaju istovremeno lekove koji produžavaju QT interval ili kod pacijenata sa izmenjenim metabolizmom npr. kod oštećene funkcije jetre.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antidepresivi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina

ATC šifra: N06AB10

Mehanizam dejstva

Escitalopram je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina (5-HT) sa visokim afinitetom za primarno mesto vezivanja. Takođe se vezuje za alosteričko mesto vezivanja na serotoninском transporteru sa 1000 puta slabijim afinitetom.

Escitalopram ima mali ili nema afinitet za izvestan broj receptora, uključujući 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminske D₁ i D₂ receptore, alfa-1-, alfa-2- i beta-adrenoceptore, histaminske H₁ receptore, muskarinske holinergetske, benzodiazepinske i opioidne receptore.

Inhibicija ponovnog preuzimanja 5-HT je jedini mehanizam dejstva kojim se objašnjavaju farmakološka i klinička dejstva escitaloprama.

Farmakodinamski efekti

U dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj EKG studiji sprovedenoj kod zdravih ispitanika, promena početnih vrednosti QTc (*Fridericia* korekcija) je bila 4,3 ms (90% CI:2,2; 6,4) pri dozi od 10 mg/dan i 10,7 ms (90% CI: 8,6; 12,8) pri primeni doze od 30 mg/dan koja je veća od maksimalne terapijske doze (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Klinička efikasnost

Velike depresivne epizode

Escitalopram se pokazao efikasnim u akutnoj terapiji velikih depresivnih epizoda u tri od četiri dvostruko slepe, placebo kontrolisane kratkotrajne (8 nedelja) studije. U studiji dugoročne prevencije relapsa, 274 pacijenta koji su odgovorili na terapiju tokom inicijalne otvorene faze ispitivanja sa escitalopramom u dozi od 10 ili 20 mg dnevno tokom 8 nedelja, randomizovani su za nastavak primene escitaloprama u istoj dozi, ili placebo, u periodu do 36 nedelja. U ovoj studiji, pacijenti koji su nastavili sa primanjem escitaloprama imali su značajno duže vreme do pojave relapsa tokom narednih 36 nedelja u odnosu na one koji su nastavili sa primanjem placebo.

Socijalni anksiozni poremećaj

Escitalopram je bio efikasan kako u tri kratkotrajne (12 nedelja) studije tako i kod pacijenata sa terapijskim odgovorom u 6-mesečnoj studiji prevencije relapsa kod socijalnog anksioznog poremećaja. U 24-nedeljnoj studiji utvrđivanja doze, pokazana je efikasnost doza od 5, 10 i 20 mg escitaloprama.

Generalizovani anksiozni poremećaj

U dozama od 10 mg i 20 mg na dan, escitalopram je bio efikasan u sve četiri placebo kontrolisane studije.

U objedinjenim podacima iz tri studije sličnog dizajna koje su uključile 421 pacijenta na terapiji escitalopramom i 419 pacijenata koji su dobijali placebo, bilo je 47,5% i 28,9% onih koji su odgovorili na terapiju, kao i 37,1% odnosno 20,8% onih koji su imali remisiju. Održivi efekat je uočen nakon prve nedelje.

Održavanje efikasnosti escitaloprama pri dozi od 20 mg dnevno je pokazana tokom 24 do 76 nedelja, u randomizovanoj studiji održavanja efekta kod 373 pacijenta, koji su odgovorili na terapiju tokom inicijalne otvorene terapije trajanju od 12 nedelja.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

U randomizovanoj dvostruko slepoj kliničkoj studiji, escitalopram u dozi od 20 mg dnevno se razlikovao od placeba prema Y-BOCS ukupnom skor nakon 12 nedelja. Nakon 24 nedelje, i escitalopram u dozi od 10 mg i od 20 mg dnevno su bili superiorniji u poređenju sa placebom.

Prevenција relapsa je pokazana za escitalopram u dozi od 10 i 20 mg dnevno kod pacijenata koji su odgovorili na escitalopram u 16-nedeljnoj otvorenoj terapijskoj fazi i koji su ušli u 24-nedeljnu randomizovanu, dvostruko slepu, placebo kontrolisanu fazu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija je skoro potpuna i ne zavisi od unosa hrane. (Prosečno vreme do postizanja maksimalne koncentracije (prosečno T_{max}) je 4 sata nakon višestrukih doza).

Kao i kod racemata citaloprama, apsolutna bioraspoloživost escitaloprama se očekuje da bude oko 80%.

Distribucija

Volumen distribucije ($V_{d,beta}/F$) nakon oralne primene je oko 12 do 26 L/kg. Vezivanje proteina plazme je ispod 80% za escitalopram i njegove glavne metabolite.

Biotransformacija

Escitalopram se metaboliše u jetri do demetilovanih i didemetilovanih metabolita. I jedni i drugi su farmakološki aktivni. Alternativno, azot se može oksidovati do N-oksidnih metabolita. I escitalopram i njegovi metaboliti se delimično izlučuju kao glukuronidi. Nakon višestrukog doziranja prosečne koncentracije demetil i didemetil metabolita su uglavnom 28-31%, odnosno <5% koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama do demetilovanog metabolita je primarno posredovana putem CYP2C19. Moguća je i da enzimi CYP3A4 i CYP2D6 u određenoj meri doprinose biotransformaciji.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2 \text{ beta}}$) nakon višestrukog doziranja je oko 30 sati i oralni plazma klirens (Cl_{oral}) je oko 0,6 L/min. Glavni metaboliti imaju značajno duže poluvreme eliminacije. Pretpostavlja se da se escitalopram i njegovi glavni metaboliti eliminišu i hepatičkim (metaboličkim) i renalnim putem, pri čemu se veći deo doze izlučuje u obliku metabolita u urinu.

Linearnost

Farmakokinetika je linearna. Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu u toku približno nedelju dana. Prosečne koncentracije u stanju ravnoteže od 50 nanomola/L (raspon od 20 do 125 nanomola/L) se postižu pri dnevnoj dozi od 10 mg.

Stariji pacijenti (> 65 godina)

Izgleda da se escitalopram sporije eliminiše kod starijih pacijenata u poređenju sa mlađim pacijentima. Sistemska izloženost (PIK) je oko 50% veća kod starijih u poređenju sa mladim zdravim dobrovoljcima (videti odeljak 4.2).

Oštećena funkcija jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B), poluvreme eliminacije escitaloprama je bilo dvostruko duže i izloženost je bila oko 60% veća nego kod osoba sa očuvanom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2).

Smanjena funkcija bubrega

Prilikom primene racemata citaloprama, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (CL_{cr} 10-53 mL/min) zapaženo je duže poluvreme eliminacije i malo povećanje izloženosti. Koncentracije metabolita u plazmi nisu ispitivane, ali mogu biti povećane (videti odeljak 4.2).

Polimorfizam

Zapaženo je da osobe koje su slabi metabolizeri uzimajući u obzir enzim CYP2C19 imaju dvostruko veću koncentraciju escitaloprama u plazmi u odnosu na osobe koji su ekstenzivni metabolizeri. Nisu zapažene značajne promene u izloženosti kod osoba koji su slabi metabolizeri uzimajući u obzir enzim CYP2D6 (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene potpune pretkliničke studije sa escitalopramom, s obzirom da su zajedničke (eng. *bridging*) toksikokinetičke i toksikološke studije sprovedene na pacovima sa escitalopramom i citalopramom pokazale sličan profil. Stoga se sve informacije koje se odnose na citalopram mogu primeniti na escitalopram.

U komparativnim toksikološkim studijama na pacovima, escitalopram i citalopram su nakon primene doza koje izazivaju opštu toksičnost u periodu od nekoliko nedelja, imali kardiotoksični efekat, uključujući kongestivnu srčanu insuficijenciju. Kardiotoksičnost je izgleda više bila u korelaciji sa maksimalnim koncentracijama u plazmi nego sa sistemskom izloženošću (PIK). Maksimalne koncentracije u plazmi koje nemaju nikakvo dejstvo su bile 8 puta veće od onih koje se postižu u kliničkoj primeni, dok je vrednost PIK escitaloprama bila samo 3-4 puta veća od izloženosti koja se postiže u kliničkoj primeni. Vrednosti PIK za S-enantiomer citaloprama su bile 6-7 puta veće od izloženosti koja se postiže u kliničkoj primeni. Ovi nalazi su verovatno povezani sa preteranim uticajem na biogene amine, drugim rečima sekundarnih na primarne farmakološke efekte, što dovodi do hemodinamskih efekata (smanjenje koronarnog protoka) i ishemije. Ipak, tačan mehanizam kardiotoksičnosti kod pacova nije jasan. Kliničko iskustvo sa citalopramom i iskustvo iz kliničkih ispitivanja sa escitalopramom, ne ukazuju na korelaciju ovih nalaza sa kliničkom primenom.

Nakon duže primene escitaloprama i citaloprama zapažen je povećan sadržaj fosfolipida u nekim tkivima pacova, npr. pluća, epididimis i jetra. Nalazi u epididimisu i jetri su zapaženi pri izloženostima sličnim onima kod ljudi. Efekat je reverzibilan nakon prestanka terapije. Akumulacija fosfolipida (fosfolipidoza) kod životinja je zapažena pri primeni mnogih katjonskih amfifiličnih lekova. Nije poznato da li ovaj fenomen ima ikakvog značaja za ljude.

U studijama razvojne toksičnosti sprovedenim na pacovima, zapaženi su embriotoksični efekti (smanjena telesna masa fetusa i reverzibilno odlaganje osifikacije), pri izloženosti (izraženoj kroz PIK) većoj od one koja se postiže tokom kliničke primene. Nije zabeležena povećana učestalost malformacija. Pre- i postnatalna studija pokazala je smanjeno preživljavanje tokom perioda laktacije pri izloženosti (izraženoj kroz PIK) većoj od one koja se postiže pri kliničkoj primeni.

Podaci iz ispitivanja na životinjama su pokazali da citalopram dovodi do smanjenja indeksa plodnosti i indeksa trudnoće, smanjenja broja implantata i promena semene tečnosti pri izloženosti dozama mnogo većim od onih kod ljudi. Ne postoje slični podaci iz ispitivanja sprovedenim na životinjama u slučaju primene escitaloprama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- kroskarmeloza-natrijum;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- magnezijum-stearat.

Film obloga tablete (Opadry® White Y-1-7000):

- hipromeloza;
- titan-dioksid;

- makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, bez posebnih temperaturnih uslova čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister (oPA/Al/PVC-Al) sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04804-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.01.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.07.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.