

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Escital, 10 mg, film tablete

Escital, 15 mg, film tablete

Escital, 20 mg, film tablete

INN: escitalopram

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Escital, 10 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 10 mg escitaloprama, u obliku escitalopram-oksalata.

Escital, 15 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 15 mg escitaloprama, u obliku escitalopram-oksalata.

Escital, 20 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 20 mg escitaloprama, u obliku escitalopram-oksalata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Escital, 10 mg, film tablete: bele, ovalne film tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Escital, 15 mg, film tablete: bele, duguljaste film tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Escital, 20 mg, film tablete: bele, ovalne film tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu 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 (socijalna fobija).
- 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, doza se može povećati do najviše 20 mg na dan.

Obično su potrebne 2 do 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 agorafobijom ili bez nje

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

Maksimalna efikasnost se postiže nakon otprilike 3 meseca. Terapija traje nekoliko meseci.

Socijalni anksiozni poremećaj

Uobičajena doza je 10 mg, jednom dnevno. Obično je potrebno 2 do 4 nedelje da bi došlo do ublažavanja simptoma. Doza se zatim može, u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, smanjiti na 5 mg ili povećati do najviše 20 mg na dan.

Socijalni anksiozni poremećaj je bolest hroničnog toka, pa se preporučuje provesti terapija u trajanju od 12 nedelja, da bi došlo do konsolidovanja odgovora. Dugotrajno lečenje pacijenata sa pozitivnim odgovorom na terapiju, ispitivano je tokom 6 meseci, a treba ga razmotriti za svakog pacijenta pojedinačno u cilju sprečavanja relapsa; terapijsku korist treba periodično procenjivati.

Socijalni anksiozni poremećaj je dobro definisan dijagnostički termin za poseban poremećaj i ne treba ga mešati sa preteranom stidljivošću. Farmakoterapija je indikovana samo ukoliko ovaj 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, 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 iznosi 10 mg, jednom dnevno. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, doza se može povećati do najviše 20 mg na dan.

S obzirom na to da je opsesivno-kompulzivni poremećaj hronična bolest, pacijente je potrebno lečiti dovoljno dugo kako bi se osiguralo 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, doza se može povećati na 10 mg na dan (videti odeljak 5.2).

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

Pedijatrijska populacija

Escital ne treba primenjivati za lečenje dece i adolescenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.4).

Smanjena funkcija bubrega

Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Oprez se savetuje kod pacijenata sa teškim stepenom smanjenja funkcije bubrega (CL_{CR} manji od 30 mL/min) (videti odeljak 5.2).

Smanjena funkcija jetre

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se početna doza od 5 mg na dan, tokom prve 2 nedelje terapije. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, doza se može povećati na 10 mg na dan. Oprez i izuzetno pažljivo titriranje doze, savetuju se kod pacijenata sa teškim stepenom smanjenja funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

CYP2C19 spori metabolizeri

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, doza se može povećati na 10 mg na dan (videti odeljak 5.2).

Simptomi obustave leka

Treba izbegavati nagli prekid terapije. Pri prekidu 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). Ukoliko se prilikom smanjivanja doze ili po prekidu terapije jave teško podnošljivi simptomi, treba razmotriti ponovno uvođenje prethodno propisane doze. Nakon toga, lekar može nastaviti sa smanjivanjem doze, ali na znatno postepeniji način.

Način primene

Oralna upotreba.

Escital se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza, a može se uzimati sa hranom ili bez nje.

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 monoamino oksidaze (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 dugog QT intervala.

Primena escitaloprama je kontraindikovana istovremeno 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 za terapiju kod pedijatrijske populacije. U kliničkim ispitivanjima na deci i adolescentima, u grupi koja je primala antidepresive češće su zapažena ponašanja povezana sa suicidom (pokušaj samoubistva i misli o samoubistvu) i neprijateljsko ponašanje (prvenstveno agresija, stava suprotstavljenosti i bes) u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Ako je, na osnovu kliničke slike, ipak neophodna primena antidepresiva, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave suicidalnih

simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o dugotrajnom praćenju bezbednosti leka kod pedijatrijskih pacijenata u smislu praćenja rasta, maturacije, kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

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 anksiogenog dejstva (videti odeljak 4.2).

Epileptični napadi

Primenu escitaloprama treba prekinuti u slučaju pojave epileptičnih napada kod pacijenata koji nemaju epilepsiju ili ako dođe do porasta učestalosti napada (kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana epilepsija). Primenu selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina treba izbegavati kod pacijenta sa nestabilnom epilepsijom, a pacijente sa kontrolisanom epilepsijom treba pažljivo pratiti.

Manija

Selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina treba pažljivo primenjivati kod pacijenata koji su prethodno imali maniju/hipomaniju. Primenu SSRI lekova treba prekinuti kod svakog pacijenta koji uđe u maničnu fazu.

Dijabetes

Kod pacijenata sa dijabetesom, terapija sa SSRI lekovima može dovesti do promene u kontroli glikemije (hipoglikemije ili hiperglikemije). Može biti potrebno prilagoditi doziranja insulina i/ili oralnog hipoglikemijskog leka.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik je prisutan sve dok ne dođe do pojave značajne remisije bolesti. S obzirom da u toku prvih nekoliko nedelja terapije ili više ne mora doći do poboljšanja, pacijente treba staviti pod strogi nadzor sve dok do poboljšanja ne dođe. Opšte kliničko iskustvo je da rizik od suicida može da se poveća u ranom stadijumu oporavka.

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

Zna se da su pacijenti koji su prethodno imali događaje vezane za suicid, kao i oni koji pokazuju značajan stepen suicidalne ideacije pre početka terapije, 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 na 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 pri promeni 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/selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina je udružena sa razvojem akatizije, koju karakteriše subjektivno neprijatan ili mučan nemir i potreba za kretanjem, koji obično prati nesposobnost da se sedi ili stoji mirno. Najčešće se ovo javlja u toku prvih nekoliko nedelja terapije. Kod pacijenata kod kojih dolazi do pojave ovih simptoma, povećanje doze može biti pogubno.

Hiponatremija

Hiponatremija, uglavnom prouzrokovana neadekvatnom sekrecijom antidiuretskog hormona, retko je prijavljena pri primeni selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i obično se povlači po prekidu terapije. Potrebno je primeniti oprez kod pacijenata sa rizikom, kao što su stariji pacijenti ili pacijenti sa cirozom ili kod onih koji ih koriste u kombinaciji sa drugim lekovima koji mogu izazvati hiponatremiju.

Hemoragije

Zapaženi su poremećaji krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura, u toku primene selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina. Oprez 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 serotoninergički 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 selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i serotoninergičkim lekovima. Kombinacija simptoma kao što su agitacija, tremor, mioklonus i hipertermija mogu ukazivati na razvoj ovog stanja. U tom slučaju odmah prekinuti terapiju selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i serotoninergičkim lekovima i započeti simptomatsku terapiju.

Kantarion

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

Simptomi obustave po prestanku terapije

Pojava simptoma obustave po prestanku terapije je povremena, posebno ukoliko je obustava terapije nagla (videti odeljak 4.8). U toku kliničkih ispitivanja, došlo je do pojave neželjenih događaja po prestanku terapije kod oko 25% pacijenata u grupi koja je lečena escitalopramom i kod oko 15% pacijenata u grupi koja je dobijala 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 slične električnom šoku), poremećaji sna (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 prekidu lečenja, mada su prijavljeni i veoma retki slučajevi pojave ovih simptoma kod pacijenata koji su nenamerno 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 titracija doze escitaloprama u toku nekoliko nedelja ili meseci, u skladu sa potrebama pacijenta (videti Simptomi obustave leka, odeljak 4.2).

Koronarna bolest

Zbog ograničenog kliničkog iskustva, savetuje se oprez kod pacijenata sa koronarnom bolešću (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 postmarketinškog 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 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, lečenje treba prekinuti i uraditi EKG pregled.

Glaukom zatvorenog ugla

SSRI lekovi, uključujući i escitalopram, mogu imati efekt na veličinu zenice, dovodeći do midrijaze. Ovaj midrijatički efekat izaziva suženje očnog ugla što dovodi do povećanja intraokularnog pritiska i nastanka glaukoma zatvorenog ugla, posebno kod predisponiranih pacijenata. Prema tome, escitalopram treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla ili glaukomom u istoriji bolesti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Kontraindikovane kombinacije:

Ireverzibilni neselektivni MAO inhibitori

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

Escitalopram je kontraindikovan u kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorima. Terapija escitalopramom se može započeti 14 dana po prekidu 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)

Kombinacija escitaloprama i MAO-A inhibitora kao što je moklobemid je kontraindikovana usled rizika od pojave serotoninskog sindroma (videti odeljak 4.3). Ako se primena ove kombinacije proceni neophodnom, potrebno je terapiju početi sa minimalnim preporučenim dozama i sprovesti kliničko praćenje.

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)

Potrebno je oprez pri primeni kombinacije sa selegilinom (ireverzibilni MAO-B inhibitor) 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 escitaloprama u kombinaciji sa drugim lekovima koji produžavaju QT interval nisu sprovedene. Aditivni efekat pri primeni escitaloprama i ove grupe lekova se ne može isključiti. Prema tome, 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, mizolastin) je kontraindikovana.

Kombinacije koje zahtevaju oprez pri upotrebi:

Serotonergični lekovi

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

Lekovi koji snižavaju prag za nastanak epileptičnih napada

SSRI lekovi 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 lekovi daju istovremeno sa litijumom ili triptofanom, stoga, istovremenu upotrebu SSRI lekova i ovih lekova treba primenjivati uz oprez.

Kantarion

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

Hemoragije

Izmenjeni antikoagulantni efekti se mogu javiti kada se escitalopram daje 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 očekuju 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 se odvija uglavnom putem CYP2C19. CYP3A4 i CYP2D6 takođe mogu da učestvuju, 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 porasta (oko 50%) koncentracije escitaloprama u plazmi.

Istovremena primena escitaloprama sa 400 mg cimetidina dva puta dnevno (umereno snažan opšti inhibitor enzima) dovela je do umerenog porasta (oko 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, 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. antidepresivi kao što su desipramin, klomipramin i nortriptilin ili antipsihotici kao risperidon, tioridazin i haloperidol. Može biti neophodno prilagođavanje doze.

Istovremena primena sa desipraminom ili metoprololom dovela je, u oba slučaja, do dvostrukog porasta 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.

Ispitivanja na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Escitalopram ne treba primenjivati 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, konvulzije, nestabilnost telesne temperature, problemi sa hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, iritabilnost, letargija, stalan plač, somnolencija i problemi sa spavanjem. Ovi simptomi se mogu javiti usled serotonergičnih efekata ili usled obustave leka. U većini slučajeva komplikacije počinju odmah ili ubrzo (< 24 sata) po rođenju.

Epidemiološki podaci ukazuju da primena SSRI lekova u trudnoći, posebno u kasnijim stadijumima, može povećati rizik od pojave perzistentne pulmonalne hipertenzije kod novorođenčadi (eng. *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.

Dojenje

Očekuje se izlučivanje escitaloprama u majčino mleko kod ljudi.

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 SSRI lekova 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

Lek Escital može uticati na psihofizičke sposobnosti.

Iako je pokazano da escitalopram ne utiče na intelektualne i psihomotorne funkcije, svaka psihoaktivna supstanca može uticati na sposobnost procenjivanja ili veštinu upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na potencijalni rizik uticaja leka na njihovu sposobnost da upravljaju vozilom ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Kod escitaloprama, kao i kod drugih SSRI lekova, prijavljene su dole navedene neželjene reakcije, bilo u placebo kontrolisanim kliničkim studijama ili u toku spontanog postmarketinškog praćenja prema klasi sistema organa i učestalosti.

Učestalosti su uzete iz kliničkih studija; nije placebo-korigovana. Učestalost se definiše kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) ili nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznata	Trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Retka	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznata	Neadekvatna sekrecija ADH
Poremećaji metabolizma i ishrane	Česta	Smanjenje apetita, povećanje apetita, povećanje telesne mase
	Povremena	Smanjenje telesne mase
	Nepoznata	Hiponatremija, anoreksija ¹
Psihijatrijski poremećaji	Česta	Anksioznost, nemir, neuobičajeni snovi, smanjen libido Žene: anorgazmija
	Povremena	Bruksizam, agitacija, nervoza, napadi panike, stanje konfuzije
	Retka	Agresija, depersonalizacija, halucinacija
	Nepoznata	Manija, suicidalna ideja, suicidalno ponašanje ²

Poremećaji nervnog sistema	Veoma česta	Glavobolja
	Česta	Nesanica, somnolencija, vrtoglavica, parestezija, tremor
	Povremena	Poremećaj ukusa, poremećaj sna, sinkopa
	Retka	Serotoninski sindrom
	Nepoznata	Diskinezija, poremećaj kretanja, konvulzija, psihomotorni nemir/akatizija ¹
Poremećaji oka	Povremena	Midrijaza, poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Povremena	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Povremena	Tahikardija
	Retka	Bradikardija
	Nepoznata	Produženi QT interval, ventrikularne aritmije uključujući i <i>torsade de pointes</i>
Vaskularni poremećaji	Nepoznata	Ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Česta	Sinuzitis, zevanje
	Povremena	Epistaksa
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma česta	Mučnina
	Česta	Dijareja, konstipacija, povraćanje, suva usta
	Povremena	Gastrointestinalna krvarenja (uključujući i rektalno krvarenje)
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznata	Hepatitis, poremećaji vrednosti testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Česta	Pojačano znojenje
	Povremena	Urtikarija, alopecija, osip, pruritus
	Nepoznata	Ekhimoze, angioedemi
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Česta	Artralgija, mijalgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznata	Retencija urina

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Česta	Muškarci: poremećaj ejakulacije, impotencija
	Povremena	Žene: metroragija, menoragija
	Nepoznata	Galaktoreja Muškarci: priapizam
Opći poremećaji i reakcije na mestu primene	Česta	Zamor, pireksija
	Povremena	Edem

¹ Ovi događaji su prijavljeni uz terapijsku grupu SSRI lekova.

² Tokom lečenja sa escitalopramom ili ubrzo nakon prekida terapije, prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja (videti odeljak 4.4).

Produženje QT intervala

Slučajevi produženja QT interval 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 klase lekova

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

Simptomi obustave leka

Prekid terapije SSRI/SNRI lekovima (posebno ako je nagli) često dovodi do pojave simptoma obustave. Najčešće prijavljene reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju i senzacije električnog šoka), poremećaji sna (uključujući nesanicu i neobičajene 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 se prekid terapije izvrši postepenim smanjenjem doze, onda kada terapija escitalopramom više nije potrebna (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 sa escitalopramom su ograničeni, a u velikom broju slučajeva radilo se o istovremenom predoziranju sa drugim lekovima. U većini slučajeva prijavljeni su blagi simptomi ili uopšte

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 mg 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 serotoninskog sindroma, konvulzije i kome), gastrointestinalnog sistema (mučnina/povraćanje) i kardiovaskularnog sistema (hipotenzija, tahikardija, produženje QT intervala i aritmija) i poremećaje ravnoteže elektrolita i tečnosti (hipokalemija, hiponatremija).

Terapija

Nema specifičnog antidota. Obezbediti prohodnost disajnih puteva, adekvatnu oksigenaciju i respiratornu funkciju. Razmotriti gastričnu lavažu i primenu aktivnog uglja. Gastričnu lavažu treba izvršiti u što kraćem vremenskom periodu nakon oralne ingestije. Preporučuje se praćenje kardioloških i vitalnih znakova uz opšte simptomatske suportivne mere.

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: Psihoanaleptici; 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 serotoninskom transporteru sa 1000 puta manjim afinitetom.

Escitalopram uopšte nema ili ima veoma slab afinitet za brojne ostale receptore, uključujući 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminske D₁ i D₂ receptore, α_1 -, α_2 -, β -adrenoreceptore, histaminske H₁ receptore, muskarinske holinergičke, 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 na zdravim dobrovoljcima, 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 dugotrajnoj studiji prevencije relapsa, 274 pacijenta koji su odgovorili na terapiju tokom inicijalne otvorene faze ispitivanja sa escitalopramom u dozi od 10 mg ili 20 mg dnevno tokom 8 nedelja, randomizovani su za nastavak primene escitaloprama u istoj dozi, ili placeba, 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 placeba.

Socijalni anksiozni poremećaj

Escitalopram je bio efikasan u tri kratkotrajne (12 nedelja) studije 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 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 integrisanim 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/dan je pokazana tokom 24 do 76 nedelja, u randomizovanoj studiji održavanja efekta kod 373 pacijenta, koji su odgovorili na terapiju tokom inicijalne faze studije, otvoreno dizajna, u trajanju od 12 nedelja.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

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

Prevenција relapsa je pokazana za escitalopram u dozi od 10 mg 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 gotovo potpuna i ne zavisi od unosa hrane. (Prosečno vreme za postizanje maksimalne koncentracije (prosečno T_{max}) iznosi 4 sata, nakon višestrukih doza).

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

Distribucija

Prividni volumen distribucije ($V_d, \beta/F$) nakon oralne primene iznosi oko 12 do 26 L/kg. Vežanje za proteine plazme je manje od 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. Alternativni put metabolisanja je oksidacija azota i formiranje N-oksidnog metabolita. I escitalopram i njegovi metaboliti se delimično izlučuju kao glukuronidi. Nakon višestrukog doziranja srednje vrednosti koncentracija demetil i didemetil metabolita su uglavnom 28-31%, odnosno <5% koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama do demetilovanog metabolita je primarno posredovana putem CYP2C19. Moguće je i da enzimi CYP3A4 i CYP2D6 u određenoj meri doprinose biotransformaciji.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2 \beta}$) 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 hepatičnim (metaboličkim) i bubrežnim 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 mladim pacijentima. Sistemska izloženost (PIK) je oko 50% veća kod starijih u poređenju sa mladim zdravim dobrovoljcima (videti odeljak 4.2).

Smanjena funkcija jetre

Kod pacijenata sa blagim ili 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 normalnom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2).

Smanjena funkcija bubrega

Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega (CL_{cr} 10-53 mL/min) zapaženo je duže poluvreme eliminacije i mali porast izloženosti kod primene racemata citaloprama. 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. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene kompletne prekliničke studije sa escitalopramom, s obzirom da su premošćujuće (engl. *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 ekstrapolisati na escitalopram.

U komparativnim toksikološkim studijama na pacovima, escitalopram i citalopram su nakon primene doza koje izazivaju opštu toksičnost u periodu od nekoliko nedelja, izazvali kardiotoksičnost, 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 PIK escitaloprama bio samo 3-4 puta veći 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 amfifilicnih 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. Prenatalna 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 na životinjama u slučaju primene escitaloprama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna
- Kroskarmeloza-natrijum
- Talk
- Magnezijum-stearat
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film tablete (*Opadry* 03B28796):

- Hipromeloza
- Titan-dioksid
- Makrogol

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Escital, 10 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 30 film tableta i Uputstvo za lek.

Escital, 15 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 30 film tableta i Uputstvo za lek.

Escital, 20 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 30 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

GALENICA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Escital, 10 mg, film tablete: 515-01-05525-17-002

Escital, 15 mg, film tablete: 515-01-05527-17-006

Escital, 20 mg, film tablete: 515-01-05528-17-009

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

Datum prve dozvole: 05.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.