

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Serpentil 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Serpentil 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg escitaloprama u obliku escitalopramoksalata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, filmom obložena, okrugla, bikonveksna tableta, promjera 7,3 mm, s oznakom "10" na jednoj strani tablete te s urezom na drugoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje velikih depresivnih epizoda
Liječenje paničnog poremećaja s agorafobijom ili bez nje
Liječenje socijalnog anksioznog poremećaja (socijalna fobija)
Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja
Liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Sigurnost dnevnih doza iznad 20 mg nije potvrđena.

Velike depresivne epizode

Uobičajena doza je 10 mg jedanput na dan. Doza se može povećati do najviše 20 mg na dan, ovisno o individualnom odgovoru svakog bolesnika.

Za postizanje antidepresivnog učinka obično su potrebna 2 do 4 tjedna. Za stabilizaciju stanja, lijek treba uzimati još najmanje 6 mjeseci nakon što se simptomi povuku.

Panični poremećaj s agorafobijom ili bez nje

Preporučuje se započeti s dozom od 5 mg tijekom prvog tjedna, a zatim povišiti dozu na 10 mg na dan. Doza se može dodatno povišiti do najviše 20 mg na dan, ovisno o odgovoru bolesnika na terapiju.

Maksimalna učinkovitost se postiže nakon otprilike 3 mjeseca. Liječenje traje više mjeseci.

Socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija)

Uobičajena doza je 10 mg jedanput na dan. Za povlačenje simptoma obično su potrebna 2-4 tjedna. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se postupno može smanjiti na 5 mg, ili povećati do najviše 20 mg na dan.

Socijalni anksiozni poremećaj je bolest s kroničnim tijekom te se preporučuje uzimanje lijeka tijekom 12 tjedana kako bi došlo do stabilizacije odgovora. U bolesnika koji su dobro reagirali na liječenje, ispitana je dugotrajna primjena lijeka u trajanju do 6 mjeseci, koja se treba razmotriti u svakog bolesnika zasebno. Kako bi se spriječio recidiv bolesti, pozitivne učinke liječenja treba redovito procjenjivati u pravilnim vremenskim razmacima za svakog bolesnika zasebno.

Socijalni anksiozni poremećaj dijagnostički je vrlo dobro definirani termin za jedan poseban poremećaj i ne smije ga miješati s pretjeranom stidljivošću. Farmakoterapija je indicirana samo ako poremećaj značajno ometa profesionalne i socijalne aktivnosti.

Nije procijenjeno koje je mjesto ovog liječenja u odnosu na kognitivno-bihevioralno liječenje. Farmakoterapija je samo dio ukupne strategije liječenja.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Početna doza je 10 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisivati do najviše 20 mg na dan.

U bolesnika koji su dobro reagirali na liječenje dozom od 20 mg na dan praćena je dugotrajna primjena lijeka tijekom najmanje 6 mjeseci. Korist od liječenja i visinu doze treba opetovano procjenjivati u redovitim vremenskim razmacima (vidjeti dio 5.1.).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Početna doza je 10 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do najviše 20 mg na dan.

Kako je opsesivno-kompulzivni poremećaj kronična bolest, bolesnik treba lijek uzimati dovoljno dugo kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma.

Korist od liječenja i visinu doze treba opetovano procjenjivati u redovitim vremenskim razmacima (vidjeti dio 5.1.).

Stariji bolesnici (>65 godina)

Početna doza je 5 mg jedanput na dan. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do 10 mg dnevno. (vidjeti dio 5.2.).

Djelotvornost escitaloprama u starijih bolesnika sa socijalnim anksioznim poremećajem nije ispitivana.

Pedijatrijska populacija (<18 godina)

Escitalopram se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4.).

Smanjena funkcija bubrega

Bolesnicima s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati.

Savjetuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2.).

Smanjena funkcija jetre

Bolesnicima s blago ili umjereno oštećenom funkcijom jetre preporučuje se početna doza od 5 mg na dan tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti do 10 mg na dan. U bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre savjetuju se oprez i iznimno pažljivo titriranje doze (vidjeti dio 5.2.).

Bolesnici sa sporim metabolizmom posredovanim enzimom CYP2C19

Bolesnicima za koje se zna da imaju spor metabolizam posredovan enzimom CYP2C19 preporučuje se početna doza od 5 mg na dan tijekom prva dva tjedna liječenja. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, doza se može povisiti na 10 mg na dan (vidjeti dio 5.2.).

Simptomi sustezanja vidljivi pri prekidu liječenja

Mora se izbjegavati nagli prekid liječenja. Kada je potrebno prekinuti liječenje escitalopramom, dozu treba postupno smanjivati tijekom jednog do dva tjedna, da se smanji rizik od reakcija sustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Pojave li se pri smanjivanju doze zbog prekida liječenja simptomi koji se ne mogu podnositi, treba razmotriti primjenu ranije propisane doze. Kasnije liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali to treba činiti postupnije.

Način primjene

Serpentil se uzima jedanput na dan i može se uzimati s hranom ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na escitalopram ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog rizika nastanka serotoninskog sindroma s agitacijom, tremorom, hipertermijom itd., kontraindicirana je istodobna primjena s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima) (vidjeti dio 4.5.).

Zbog rizika od pojave serotoninskog sindroma, kontraindicirana je kombinacija escitaloprama s reverzibilnim MAO-A inhibitorima (npr. s moklobemidom) ili s reverzibilnim neselektivnim MAO inhibitorom linezolidom (vidjeti dio 4.5.).

Escitalopram je kontraindiciran u bolesnika s poznatim produljenjem QT intervala ili u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT intervala.

Također, escitalopram je kontraindiciran kod istodobne primjene s lijekovima za koje je poznato da izazivaju produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Niže navedena posebna upozorenja i mjere opreza odnose se na terapijsku skupinu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor, SSRI*).

Primjena u djece i adolescenata u dobi do 18 godina

Escitalopram se ne smije davati djeci ni adolescentima do 18 godina. Ponašanja povezana sa suicidom (pokušaj suicida, suicidalne misli) i izraženo neprijateljsko ponašanje (pretežno agresija, inatljivo ponašanje i bijes) u kliničkim su ispitivanjima u djece i adolescenata bili češći pri uzimanju antidepresiva nego pri uzimanju placeba. Ako se zbog izražene kliničke potrebe ipak odluči za liječenje ovim lijekom, u bolesnika treba pažljivo pratiti svaku pojavu suicidalnih simptoma. Uz to, za djecu i adolescente nedostaju podaci o sigurnosti dugotrajne primjene s obzirom na rast i razvoj, te sazrijevanja njihovih kognitivnih funkcija i ponašanja.

Paradoksalna anksioznost

U nekih se bolesnika s paničnim poremećajem mogu javiti pojačani simptomi anksioznosti na početku liječenja antidepresivima. Ta paradoksalna reakcija obično prolazi unutar dva tjedna neprekidnog liječenja. Stoga se preporučuje niža početna doza, kako bi se smanjila vjerojatnost razvoja pojačane anksioznosti (vidjeti dio 4.2.).

Manija

SSRI-e treba davati oprezno bolesnicima koji u anamnezi imaju podatke o maniji/hipomaniji. SSRI-e treba prestati davati ukoliko bolesnik ulazi u maničnu fazu.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanom pojavom suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Ovaj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija bolesti. Budući da poboljšanje možda neće nastupiti tijekom prvih nekoliko ili više tjedana liječenja, bolesnike treba

pažljivo nadzirati sve dok se ne postigne poboljšanje. Prema općem kliničkom iskustvu, u ranim stadijima oporavka rizik od suicida može se povećati.

I ostala psihijatrijska stanja u kojima se propisuje escitalopram mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Uz to, ta stanja mogu biti i komorbidna s jakim depresivnim poremećajem. Stoga pri liječenju bolesnika s ostalim psihijatrijskim poremećajima treba provoditi jednake mjere opreza kao i pri liječenju bolesnika s jakim depresivnim poremećajem.

Poznato je da su bolesnici sa suicidalnim ponašanjem ili mislima, te oni sa značajnim stupnjem suicidalnih misli u anamnezi prije početka primjene lijeka, izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te ih tijekom liječenja treba pažljivo nadzirati. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Bolesnike koji uzimaju lijek, naročito one izložene velikom riziku, treba pažljivo nadzirati, osobito na početku liječenja i nakon promjene doze. Bolesnike (i one koji skrbe o bolesnicima) treba upozoriti da obrate pozornost na pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli te neobičnih promjena u ponašanju, i da odmah zatraže savjet liječnika pojave li se ti simptomi.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena kombiniranih selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i selektivnih inhibitora ponovne pohrane noradrenalina (SSRI/SNRI) može biti povezana s razvojem akatizije, obilježene subjektivnom nelagodom ili opterećujućim nemirom nogu i potrebom za kretanjem, često praćenom nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Najveća vjerojatnost da se to dogodi postoji tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju te simptome povećanje doze može biti štetno.

Konvulzije/napadaji

Ako bolesnik razvije napadaje po prvi put ili dođe do povećanja učestalosti napadaja (u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana epilepsija) mora se prekinuti davanje escitaloprama. U bolesnika s nestabilnom epilepsijom treba izbjegavati SSRI-e, a bolesnike s kontroliranom epilepsijom treba pažljivo nadzirati.

Dijabetes

U bolesnika s dijabetesom SSRI mogu oslabiti nadzor nad glikemijom (prouzročiti hipoglikemiju ili hiperglikemiju). Dozu inzulina i/ili peroralnog hipoglikemika možda će trebati prilagoditi.

Hiponatrijemija

Pri primjeni SSRI bili su uočeni rijetki slučajevi hiponatrijemije, vjerojatno zbog neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), koja je općenito prolazila nakon prestanka primjene lijeka. Nužan je oprez u rizičnih bolesnika, npr. u starijih osoba, u bolesnika s cirozom jetre, i u onih koji istodobno primaju drugi lijek koji može uzrokovati hiponatrijemiju.

Krvarenje

Postoje izvješća o kožnim krvarenjima, u vidu ekhimoza i purpure, tijekom primjene SSRI-a. Savjetuje se oprez kod bolesnika koji uzimaju SSRI, osobito ako istodobno uzimaju i oralne antikoagulanse, ili lijekove za koje se zna da utječu na funkciju trombocita [npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi (*non-steroidal anti-inflammatory drug*, NSAID), tiklopidin i dipiridamol], te bolesnika sklonih krvarenjima (vidjeti dio 4.5.).

SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6. i 4.8.).

Elektrokonvulzivna terapija (*electroconvulsive therapy*, ECT)

Kliničko iskustvo s istodobnom primjenom SSRI i ECT je ograničeno te se stoga savjetuje oprez.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez ako se escitalopram primjenjuje istodobno s lijekovima koji imaju serotonergičko djelovanje kao što su sumatriptan i ostali triptani, opiodi (npr. tramadol, buprenorfin) i triptofan (vidjeti dio 4.5.).

Opisani su rijetki slučajevi serotoninskog sindroma (stanje opasno po život) u bolesnika koji su uzimali SSRI istodobno sa serotoninergičkim lijekovima. Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Na to stanje može upućivati kombinacija simptoma poput agitacije, tremora, mioklonusa i hipertermije. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava. U slučaju pojave navedenih simptoma primjenu escitaloprama treba odmah prekinuti i započeti simptomatsko liječenje.

Gospina trava

Pri primjeni SSRI istodobno s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može se povećati učestalost nuspojava (vidjeti dio 4.5.).

Simptomi sustezanja nakon prekida liječenja

Simptomi sustezanja pri prekidu liječenja prilično su česti, osobito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim su ispitivanjima nuspojave zbog prekida liječenja zabilježene u oko 25 % bolesnika koji su uzimali escitalopram i u 15 % bolesnika koji su primali placebo.

Rizik pojave simptoma sustezanja može ovisiti o nekoliko čimbenika, uključujući trajanje liječenja, visinu doze lijeka te brzinu i stupanj smanjivanja doze. Najčešće prijavljeni simptomi sustezanja bili su omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije i senzacije poput udara struje), smetnje spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i smetnje vida. Ti su simptomi općenito blagi do umjereni; no u nekih bolesnika mogu biti teškog intenziteta. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana po prekidu liječenja, no zabilježeni su i vrlo rijetki slučajevi pojave tih simptoma u bolesnika koji su slučajno propustili uzeti svega jednu dozu lijeka. Ti su simptomi općenito samoograničavajući i obično prolaze unutar dva tjedna, premda u nekih osoba mogu trajati i dulje (2-3 mjeseca ili više). Stoga se pri prekidanju liječenja preporučuje dozu escitaloprama postupno smanjivati tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o bolesnikovim potrebama (vidjeti „Simptomi ustezanja pri prekidu liječenja“, dio 4.2.).

Koronarna bolest srca

Zbog ograničenog kliničkog iskustva savjetuje se oprez u bolesnika s koronarnom bolešću srca (vidjeti dio 5.3.).

Produljenje QT intervala

Za escitalopram je utvrđeno da uzrokuje o dozi ovisno produljenje QT intervala. Tijekom post-marketingških razdoblja opisani su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije uključujući *Torsades de pointes*, osobito u žena s hipokalijemijom ili u bolesnika s već postojećim produljenjem QT intervala ili drugim srčanim bolestima (vidjeti dijelove 4.3., 4.5., 4.8., 4.9. i 5.1.). Oprez je potreban u bolesnika s izrazitom bradikardijom i u bolesnika s nedavnim akutnim infarktom miokarda ili s nekompenziranim zatajenjem srca.

Poremećaji ravnoteže elektrolita kao što su hipokalijemija i hipomagnezijemija povećavaju rizik od malignih aritmija, te ih je potrebno korigirati prije početka liječenja escitalopramom.

U bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću potrebno je provesti EKG pregled prije započinjanja liječenja escitalopramom.

Ako se tijekom liječenja escitalopramom jave znakovi srčanih aritmija, liječenje se mora prekinuti te se mora napraviti EKG.

Glaukom zatvorenog kuta

SSRI, uključujući escitalopram, mogu imati učinak na veličinu zjenice oka, što dovodi do miđrijaze.

Ovaj midrijatični učinak ima potencijal suziti kut oka, što rezultira povećanje očnog tlaka i glaukomom zatvorenog kuta, posebice kod predisponiranih bolesnika. Stoga se escitalopram mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta ili glaukomom u anamnezi.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8.). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

FARMAKODINAMIČKE INTERAKCIJE

Kontraindicirane kombinacije

Ireverzibilni neselektivni MAO inhibitori (MAOI)

Opisani su slučajevi ozbiljnih reakcija u bolesnika koji su primali SSRI u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) kao i u bolesnika kojima je nedavno obustavljena primjena SSRI, i započelo liječenje s MAOI (vidjeti dio 4.3.). U nekim su od ovih slučajeva bolesnici razvili serotoniniski sindrom (vidjeti dio 4.8.).

Primjena escitaloprama istodobno s neselektivnim ireverzibilnim MAO inhibitorom je kontraindicirana. Liječenje escitalopramom može se započeti tek 14 dana nakon prestanka uzimanja ireverzibilnih MAOI. Između prestanka uzimanja escitaloprama i početka uzimanja neselektivnog ireverzibilnog MAO inhibitora mora proći najmanje 7 dana.

Reverzibilni selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)

Primjena escitaloprama istodobno s MAO-A inhibitorima se ne preporučuje zbog rizika nastanka serotoniniskog sindroma (vidjeti dio 4.3.). Pokaže li se ta kombinacija nužnom, liječenje treba početi najmanjom preporučenom dozom i pojačati klinički nadzor bolesnika.

Reverzibilni neselektivni MAO inhibitor (linezolid)

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor i ne smije ga davati bolesnicima koji se liječe escitalopramom. Pokaže li se ta kombinacija nužnom, treba primjenjivati minimalne doze i to pod strogim kliničkim nadzorom bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

Ireverzibilni selektivni MAO-B inhibitor (selegilin)

Pri istodobnoj primjeni escitaloprama i selegilina (ireverzibilni MAO-B inhibitor) potreban je pojačan oprez zbog rizika od serotoniniskog sindroma. Primjena selegilina u dozama do 10 mg/dan istodobno s racemičnim citalopramom pokazala se sigurnom.

Produljenje QT intervala

Farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja o uporabi escitaloprama u kombinaciji s drugim lijekovima koji produljuju QT interval nisu provedena. Ne mogu se isključiti aditivni učinci escitaloprama i ovih lijekova. Stoga je primjena escitaloprama kontraindicirana s lijekovima koji produljuju QT interval kao što su antiaritmici iz skupine IA i III, antipsihotici (derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklički antidepresivi, određeni antimikrobici (sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, lijekovi koji se koriste u liječenju malarije (posebno halofantrin), određeni antihistaminici (astemizol, mizolastin).

Kombinacije pri kojima su nužne mjere opreza

Serotonergički lijekovi

Pri istodobnoj primjeni sa serotonergičkim lijekovima (npr. opioidi kao što su tramadol, buprenorfin, te sumatriptan i ostali triptani,) moguća je pojava serotoniniskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4.).

Litij, triptofan

Prijavljeni su slučajevi pojačanih učinaka kada se SSRI primjenjivao u kombinaciji s litijem ili triptofanom. Savjetuje se oprez pri primjeni escitaloprama istodobno s litijem ili triptofanom.

Lijekovi koji snižavaju prag razvoja konvulzija /napadaja

SSRI-i mogu sniziti prag nastupa napadaja. Preporučuje se oprez kada se escitalopram primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji mogu sniziti prag razvoja napadaja [npr. antidepresivi (triciklički antidepresivi, SSRI-i), neuroleptici (fenotiazini, tioksanteni i butirofenoni), meflokin, bupropion i tramadol] (vidjeti dio 4.4.).

Gospina trava

Pri istodobnoj primjeni escitaloprama i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) nuspojave mogu biti češće (vidjeti dio 4.4.).

Krvarenje

Istodobna primjena escitaloprama i oralnih antikoagulanasa može dovesti do promjene antikoagulacijskog učinka. Bolesnici koji uzimaju oralne antikoagulanse zahtijevaju pažljivu kontrolu koagulacijskih parametara na početku i nakon prekida uzimanja escitaloprama (vidjeti dio 4.4.). Istodobna uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs, od engl. *Non-steroidal antiinflammatory drugs*) može povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

Ne očekuju se ni farmakodinamičke ni farmakokinetičke interakcije između escitaloprama i alkohola, no ta kombinacija nije preporučljiva, kao ni kombinacija alkohola s ostalim psihotropnim pripravcima.

Lijekovi koji izazivaju hipokalijemiju/hipomagnezijemiju

Nužan je oprez kod istodobne primjene lijekova koji izazivaju hipokalijemiju/hipomagnezijemiju, jer ta stanja povećavaju rizik od malignih aritmija (vidjeti dio 4.4.).

FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku escitaloprama

Metabolizam escitaloprama uglavnom je posredovan enzimom CYP2C19, no u manjoj mjeri u njemu mogu sudjelovati i CYP3A4 i CYP2D6. Čini se da metabolizam glavnog metabolita S-DTC-a (demetilirani escitalopram) djelomično ide i preko CYP2D6.

Pri primjeni escitaloprama istodobno s omeprazolom 30 mg jedanput na dan (inhibitor CYP2C19) umjereno su porasle (oko 50 %) koncentracije escitaloprama u plazmi.

Pri primjeni escitaloprama istodobno s cimetidinom 400 mg dvaput na dan (umjereno jak inhibitor enzima općenito) umjereno su porasle (oko 70 %) koncentracije escitaloprama u plazmi. Opres se savjetuje kada se primjenjuje escitalopram u kombinaciji s cimetidinom. Prilagodba doze može biti opravdana.

Stoga je nužan opres pri primjeni escitaloprama istodobno s inhibitorima CYP2C19 (npr. s omeprazolom, esomeprazolom, flukonazolom, fluvoksaminom, lanzoprazolom i tiklopidinom) ili cimetidinom. Ako to bude nužno zbog nuspojava koje se jave pri istodobnoj primjeni, možda će trebati smanjiti dozu escitaloprama.

Utjecaj escitaloprama na farmakokinetiku drugih lijekova

Escitalopram je inhibitor enzima CYP2D6. Preporučuje se oprez ako se escitalopram primjenjuje istodobno s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju posredstvom ovog enzima i koji imaju usku terapijsku širinu, kao što su npr. flekainid, propafenon i metoprolol (kada se koriste u liječenju zatajenja srca), ili s nekim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, a uglavnom se metaboliziraju posredstvom CYP2D6, kao što su npr. antidepresivi poput dezipramina, klomipramina i nortriptilina ili antipsihotici poput risperidona, tioridazina i haloperidola. Doziranje će možda trebati prilagoditi.

Pri istodobnoj primjeni s dezipraminom (primarni metabolit imipramina) ili s metoprololom, u oba je slučaja dvostruko porasla razina tih dvaju supstrata enzima CYP2C19 u plazmi. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da escitalopram može izazvati i blagu inhibiciju CYP2C19. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C19.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klinički podaci o izloženosti escitalopramu tijekom trudnoće ograničeni su.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Escitalopram se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako se ocijeni da je to doista nužno, i samo nakon pažljive procjene rizika u odnosu na korist.

Ako trudnica uzima escitalopram do kasnih stadija trudnoće, osobito u trećem tromjesečju, novorođenče treba nadzirati. Tijekom trudnoće potrebno je izbjegavati nagli prekid liječenja.

Ako je trudnica u kasnim stadijima trudnoće uzimala SSRI/SNRI, u novorođenčeta se mogu javiti sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilnost tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotenzija, hiperrefleksija, tremor, razdražljivost, iritabilnost, letargija, neprekidni plač, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ti simptomi mogu biti posljedica serotoninergičkih učinaka, ili to mogu biti simptomi sustezanja. Ove komplikacije se u većini slučajeva pojavljuju neposredno ili ubrzo (<24sata) nakon porođaja.

Epidemiološki podaci pokazuju da uporaba SSRI-a u trudnoći, osobito u kasnom stadiju, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN). Uočeni rizik je bio otprilike 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji se javlja 1 do 2 slučaja PPHN-a na 1000 trudnoća.

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju/SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4., 4.8.).

Dojenje

Za očekivati je da se escitalopram izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se ne preporučuje dojiti za vrijeme liječenja.

Plodnost

Podaci na životinjama su pokazali da citalopram može utjecati na kvalitetu sperme (vidjeti dio 5.3.). Prikazi slučajeva ljudi koji su uzimali neke SSRI-e su pokazali da je učinak na kvalitetu sperme reverzibilan. Utjecaj na plodnost ljudi do sada nije uočen.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako je utvrđeno da escitalopram ne utječe na intelektualne funkcije ili psihomotorne sposobnosti, svaki psihoaktivni lijek može promijeniti sposobnost procjenjivanja, odnosno vještine. Bolesnike treba upozoriti na mogući rizik od utjecaja na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su najčešće tijekom prvog i drugog tjedna liječenja, a s nastavkom liječenja njihova se jačina i učestalost obično smanjuju.

Nuspojave za koje je poznato da se javljaju pri uzimanju SSRI, a koje su prijavljivane i pri uzimanju escitaloprama u placebom nadziranim kliničkim ispitivanjima, i spontano nakon stavljanja lijeka u promet, niže su navedene prema organskim sustavima i učestalosti.

Navedene su učestalosti iz kliničkih ispitivanja; nisu korigirane s obzirom na placebo. Nuspojave su prema učestalosti javljanja razvrstane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa organskog sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Srčani poremećaji			Tahikardija	Bradikardija	Produljenje QT intervala u elektrokardiogramu, ventrikularne aritmije uključujući <i>Torsades de pointes</i>
Poremećaji krvi i limfnog sustava					Trombocitopenija
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Nesanica, somnolencija, omaglica, parestezija, tremor	Poremećaj osjeta okusa, poremećaj spavanja, sinkopa	Serotoninski sindrom	Diskinezija, poremećaj pokreta, konvulzija psihomotorni nemir/akatzizija ²
Poremećaji oka			Midrijaza, poremećaji vida		
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Sinusitis, zijevanje	Epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Proljev, zatvor, povraćanje, suhoća usta	Krvarenja u probavnom sustavu (uključujući rektalno krvarenje)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Retencija urina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pojačano znojenje	Urtikarija, alopecija, osip, pruritus		Ekhimoze, angioedemi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija, mijalgija			
Endokrini poremećaji					Neadekvatna sekrecija ADH-a, hiperprolaktinemija ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjenje apetita, povećanje apetita, povećanje težine	Smanjenje težine		Hiponatrijemija anoreksija ²
Krvožilni poremećaji					Ortostatska hipotenzija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, pireksija	Edem		
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktična reakcija	
Poremećaji jetre i žuči					Hepatitis, abnormalni nalazi funkcije jetre
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Muškarci: poremećaj ejakulacije, impotencija	Žene: metroragija, menoragija		Galaktoreja Žene: postpartalno krvarenje ³ Muškarci: prijavizam
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, nemir, nenormalni snovi, smanjen libido Žene: anorgazmija	Bruksizam, agitacija, nervoza, napadaj panike, stanje smetenosti	Agresija, depersonalizacija, halucinacije	Manija, suicidalna ideacija i suicidalno ponašanje ¹

¹Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja za vrijeme liječenja escitalopramom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

²Ove nuspojave su prijavljene za lijekove iz skupine SSRI

³Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4., 4.6.).

⁴Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja.

Učinci vezani za terapijsku klasu

Epidemiološka ispitivanja su pokazala (uglavnom provedena u bolesnika starijih od 50 godina) povećani rizik od fraktura kostiju u bolesnika koji uzimaju SSRI-e i tricikličke antidepresive (TCA). Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Simptomi sustezanja pri prekidu liječenja SSRI

Kod prekida liječenja sa SSRI/SNRI (osobito naglim) često se javljaju simptomi sustezanja. Najčešće prijavljeni simptomi sustezanja bili su omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju i osjete poput udara struje), smetnje spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i smetnje vida. Ti su simptomi općenito blagi do umjereni i uglavnom se spontano povlače, no u nekih bolesnika mogu biti jaki i/ili mogu potrajati dulje. Stoga se, kada liječenje escitalopramom više nije potrebno, preporučuje dozu postupno smanjivati (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Produljenje QT intervala

Tijekom post-marketingškog razdoblja zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije uključujući *Torsades de pointes*, posebno u žena, u bolesnika s hipokalijemijom ili u bolesnika s već postojećim produljenjem QT intervala ili s drugom bolešću srca (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5., 4.9. i 5.1.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Klinički podaci o predoziranju escitalopramom su ograničeni, a u mnogim je slučajevima bila riječ o istodobnom predoziranju drugim lijekovima. U većini slučajeva prijavljeni su blagi simptomi, ili ih uopće nije bilo. Rijetko su prijavljivani fatalni slučajevi predoziranja escitalopramom kada se primjenjivao u monoterapiji; u većini slučajeva to je bilo predoziranje s drugim istodobno primjenjivanim lijekovima. Pri uzimanju samog escitaloprama u dozama od 400 do 800 mg nije bilo nikakvih ozbiljnijih simptoma.

Simptomi

Među simptome prijavljene pri predoziranju escitalopramom ubrajaju se uglavnom oni povezani sa središnjim živčanim sustavom (u rasponu od omaglice, tremora i agitacije do rijetkih slučajeva serotoniniskog sindroma, konvulzija i kome), probavnim sustavom (mučnina/povraćanje) i srčano-žilnim sustavom (hipotenzija, tahikardija, produljenje QT-intervalu i aritmija), te sa stanjima poremećene ravnoteže elektrolita/tekućine (hipokalijemija, hiponatrijemija).

Liječenje

Nema specifičnog antidota. Potrebno je uspostaviti i održavati prohodnost dišnih putova, te osigurati primjerenu oksigenaciju i dišnu funkciju. Treba razmotriti ispiranje želuca i primjenu aktivnog ugljena. Ispiranje želuca treba obaviti što prije nakon uzimanja lijeka. Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih funkcija, zajedno s općim simptomatskim potpornim mjerama.

U slučaju predoziranja u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem/bradiaritmijama, u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval ili u bolesnika s promijenjenim metabolizmom npr. oštećenje jetre, savjetuje se praćenje EKG.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI).
ATK oznaka: N06AB10

Mehanizam djelovanja

Escitalopram je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) s visokim afinitetom za primarno mjesto vezanja. Veže se i na alosterično mjesto na prijenosniku serotonina, ali s 1000 puta slabijim afinitetom.

Escitalopram uopće nema afiniteta ili ima vrlo slab afinitet za brojne ostale receptore, uključujući 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ i D₂ receptore, α_1 - i α_2 - i β -adrenoreceptore, histaminske H₁, muskarinske kolinergičke, benzodiazepinske i opioidne receptore.

Inhibicija ponovne pohrane 5-HT-a jedini je vjerojatni mehanizam djelovanja kojim se mogu objasniti farmakološki i klinički učinci escitaloprama.

Farmakodinamički učinci

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju EKG-a u zdravih ispitanika, promjena od osnovnih vrijednosti QT intervala (Fridericia QT korekcija) je bila 4,3 ms (90% CI: 2,2; 6,4) pri dozi od 10 mg/dan te 10,7 ms (90% CI: 8,6; 12,8) pri dozi od 30 mg/dan (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. i 4.9.).

Klinička učinkovitost i sigurnost

Velike depresivne epizode

Tri od ukupno četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, kratkoročna ispitivanja (8 tjedana) pokazala su da je escitalopram učinkovit u akutnom liječenju velikih depresivnih epizoda. U dugoročnom ispitivanju prevencije recidiva, 274 bolesnika u kojih je dozom od 10 ili 20 mg escitaloprama/dan postignut odgovor u početnoj, otvorenoj fazi ispitivanja u trajanju od 8 tjedana, randomizirano je u nastavku ispitivanja u skupinu koja je nastavila primati escitalopram, ili u onu koja je primala placebo do 36 tjedana. Ispitivanje je pokazalo da je vrijeme do pojave recidiva tijekom tih 36 mjeseci u bolesnika koji su nastavili primati escitalopram bilo značajno dulje od onoga u bolesnika koji su primali placebo.

Socijalni anksiozni poremećaj

Escitalopram se pokazao učinkovitim u tri kratkoročna (12 tjedana) ispitivanja, i u 6-mjesečnom ispitivanju prevencije recidiva u bolesnika sa socijalnim anksioznim poremećajem koji su odgovorili na liječenje. U 24-tjednom ispitivanju za određivanje doze, dokazana je učinkovitost doza od 5, 10 i 20 mg escitaloprama.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Escitalopram u dozama od 10 i 20 mg/dan pokazao se učinkovitim u četiri od ukupno šest placebo kontroliranih ispitivanja.

Zbirni podaci triju ispitivanja sličnog dizajna u 421 bolesnika liječenog escitalopramom i 419 bolesnika koji su primali placebo, pokazali su da je postignuto, redom 47,5 % i 28,9 % odgovora i, redom, 37,1 % i 20,8 % kompletnih odgovora. Stabilan se učinak pokazao nakon prvog tjedna liječenja.

Održivost učinkovitog djelovanja escitaloprama 20 mg/dan dokazana je randomiziranim ispitivanjem održivosti učinkovitog djelovanja, koje je trajalo 24 do 76 tjedana i obuhvatilo 373 bolesnika koji su odgovorili na liječenje tijekom početnog, otvorenog razdoblja ispitivanja u trajanju od 12 tjedana.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju, escitalopram u dozi od 20 mg/dan pokazao se učinkovitijim od placeba nakon 12 tjedana, mjereno ukupnim Y-BOCS skorom. Nakon 24 tjedna escitalopram se pokazao nadmoćnim placebo i u dozi od 10 mg/dan i u dozi od 20 mg/dan.

Escitalopram 10 mg/dan i 20 mg/dan pokazao se učinkovitim u prevenciji recidiva u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo nadziranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u bolesnika koji su prethodno pokazali pozitivan odgovor na escitalopram tijekom 16-tjednog otvorenog dijela ispitivanja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija je gotovo potpuna, i neovisna je o uzimanju hrane. Prosječno vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (srednji T_{max}) pri višekratnom doziranju iznosi 4 sata. Za očekivati je da apsolutna bioraspoloživost escitaloprama iznosi oko 80 %, kao i za racemični citalopram.

Distribucija

Prividni volumen distribucije ($V_{d\beta}/F$) nakon peroralne primjene iznosi oko 12 do 26 l/kg. Na proteine plazme veže se manje od 80 % escitaloprama i njegovih glavnih metabolita.

Biotransformacija

Escitalopram se metabolizira u jetri do demetiliranih i dvostruko demetiliranih metabolita. Oba metabolita su farmakološki aktivna. Alternativno, dušik se može oksidirati u N-oksadni metabolit. I matični spoj i metaboliti se djelomice izlučuju u obliku glukuronida. Nakon višekratnog doziranja, srednje koncentracije demetil- i didemetil-metabolita obično iznose, redom, 28-31 % i <5 % koncentracije escitaloprama. U biotransformaciji escitaloprama u demetilirani metabolit posreduje prvenstveno CYP2C19. U tome mogu donekle sudjelovati i enzimi CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2\beta}$) nakon višekratnog doziranja iznosi oko 30 sati, a klirens nakon peroralne primjene (Cl_{oral}) je oko 0,6 l/min. Poluvrijeme eliminacije glavnih metabolita znatno je dulje. Pretpostavka je da se escitalopram i njegovi glavni metaboliti eliminiraju i putem jetre (metabolički) i putem bubrega, pri čemu se najveći dio doze izluči u obliku metabolita u urin.

Linearnost

Farmakokinetika escitaloprama je linearna. Ravnotežne razine u plazmi postižu se za oko tjedan dana. Pri dnevnoj dozi od 10 mg/dan postiže se srednja ravnotežna koncentracija od oko 50 nmol/l (raspon 20 do 125 nmol/l).

Stariji bolesnici (> 65 godina)

Čini se da se escitalopram sporije eliminira u starijih bolesnika, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Sistemska izloženost (AUC) bila je u starijih zdravih dragovoljaca oko 50 % veća nego u mlađih osoba (vidjeti dio 4.2.).

Smanjena funkcija jetre

U bolesnika s blago do umjereno smanjenom funkcijom jetre (Child-Plugh kriteriji A i B) poluvrijeme eliminacije escitaloprama bilo je otprilike dvaput dulje, a izloženost oko 60 % veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.).

Smanjena funkcija bubrega

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 10-53 ml/min) poluvrijeme eliminacije racemičnog citaloprama bilo je dulje, a izloženost malo povećana. Koncentracije metabolita u plazmi nisu ispitane, no mogle bi biti povećane (vidjeti dio 4.2.).

Polimorfizam

U osoba sa sporim metabolizmom posredovanim enzimom CYP2C19 koncentracija escitaloprama u plazmi bila je dvostruko veća nego u osoba s brzim metabolizmom posredovanim ovim enzimom. Nije bilo značajnih promjena u izloženosti lijeku osoba sa sporim metabolizmom posredovanim enzimom CYP2C19 (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna neklinička ispitivanja escitaloprama nisu provedena u cijelosti jer su srodna toksikokinetička i toksikološka ispitivanja escitaloprama (S-citalopram) i citaloprama (racemat) u štakora pokazala sličan profil. Stoga se svi podaci dobiveni za citalopram mogu ekstrapolirati na escitalopram.

U komparativnim toksikološkim ispitivanjima u štakora, escitalopram i citalopram pokazali su kardiotoksičnost, uključujući kongestivno zatajenje srca, nakon primjene tijekom nekoliko tjedana u dozama koje su izazvale opću toksičnost. Čini se da je kardiotoksičnost korelirala s vršnim koncentracijama u plazmi, a ne sa sistemskom izloženošću lijeku (AUC). Vršne koncentracije u plazmi, pri kojima nije bilo učinaka, bile su višestruko veće (8 puta) od onih postignutih pri kliničkoj primjeni, dok je AUC escitaloprama bila samo 3-4 puta veća od izloženosti pri kliničkoj primjeni. Za citalopram, tj. njegov S-enantiomer, vrijednosti AUC bile su 6-7 puta veće od onih pri kliničkoj primjeni. Ovi su nalazi vjerojatno povezani s pojačanim utjecajem na biogene amine, tj. uzrokovani su primarnim farmakološkim djelovanjem, a rezultirali su hemodinamičkim učincima (smanjenje koronarnog protoka) i ishemijom. No točan mehanizam kardiotoksičnosti nije poznat. Na temelju kliničkih iskustava s citalopramom i escitalopramom, te na temelju rezultata kliničkih ispitivanja escitaloprama, nema osnove za kliničku korelaciju s tim nalazima.

Nakon dugotrajnije primjene escitaloprama i citaloprama u štakora, u nekim je tkivima nađen povećani sadržaj fosfolipida, npr. u plućima, epididimisu i jetri. Nalazi u epididimusu i jetri zamijećeni su pri dozama odgovarajućim onima u ljudi. Učinak se nakon obustave lijeka gubi. Nakupljanje fosfolipida (fosfolipidoza) uočeno je u životinja u svezi s primjenom mnogih kationskih ambifilnih lijekova. Nije poznato je li ta pojava na bilo koji način značajna kod ljudi.

U razvojnim ispitivanjima toksičnosti na štakorima uočeni su embriotoksični učinci (smanjena težina ploda i reverzibilno usporeno okoštavanje), pri izloženosti, ocijenjenoj na temelju AUC, koja je bila veća od one pri kliničkoj primjeni. Nasuprot teratogenom djelovanju citaloprama, nije uočena povećana učestalost malformacija. Ispitivanje prenatalnih i postnatalnih učinaka pokazalo je smanjeno preživljavanje u razdoblju laktacije pri izloženosti ocijenjenoj na temelju AUC, koja je bila veća od one pri kliničkoj primjeni.

Podaci na životinjama su pokazali da citalopram potiče smanjenje indeksa plodnosti i indeksa trudnoće, smanjenje broja implantacija i broja abnormalnih spermija kod izloženosti mnogo većoj od one kod ljudi. Za escitalopram nema podataka na životinjama koji se odnose na ovo područje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
stearatna kiselina
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete:

Opadry Y-1 7000H bijeli:

hipromeloza (E464),
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25° C, u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

HR-H-160338633

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. travnja 2025.