

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Escitalopram Accord 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Escitalopram Accord 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg estsitalopraami (oksalaadina).
20 mg: Üks tablett sisaldab 20 mg estsitalopraami (oksalaadina).

INN. *Escitalopramum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg: valged kuni valkjad ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on mõlemal pool poolitusjoont märgistused „1“ ja „0“ ning teine külg on sile.
20 mg: valged kuni valkjad ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile.

10 mg ja 20 mg tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Depressioon
- Paanikahäire agorafobiaga või ilma
- Sotsiaälärevushäire (sotsiaalsoobia)
- Generaliseerunud ärevushäire
- Obsessiiv-kompulsiivne häire

4.2 Annustamine ja manustamisviis

20 mg ületavate ööpäevaste annuste ohutus ei ole tõestatud.

Escitalopram Accord õhukese polümeerikattega tablette manustatakse üks kord ööpäevas ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Depressioon:

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

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

Paanikahäire agorafobiaga või ilma:

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

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

Sotsiaalärevushäire:

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

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

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

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

Generaliseerunud ärevushäire:

Algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi reageerimisest ravile võib annust suurendada maksimaalselt 20 mg-ni ööpäevas.

Ravile reageerinute pikaajalist ravi on uuritud patsientidel, kes said 20 mg ööpäevas vähemalt 6 kuu jooksul. Ravi efektiivsust ja kasutatavat annust tuleb regulaarsete ajavahemike järel uuesti hinnata (vt lõik 5.1).

Obsessiiv-kompulsiivne häire:

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

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

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

Eakad patsiendid (>65-aastased)

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

Eakatel patsientidel ei ole uuritud Escitalopram Accord'i efektiivsust sotsiaalärevushäire korral.

Lapsed ja noorukid (<18-aastased):

Escitalopram Accord'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häired:

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni häirega (CL_{CR} alla 30 ml/min) patsientide korral on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni häired:

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel on esimesel kahel ravinädalal soovitatav kasutada algannust 5 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi ravile reageerimisest võib annust suurendada 10 mg-ni

ööpäevas. Raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral on soovitatav olla ettevaatlik ning annust suurendada eriti ettevaatlikult (vt lõik 5.2).

Aeglasel CYP2C19 abil metaboliseerijad:

Patsientidele, kes on teadaolevalt CYP2C19 aeglasel metaboliseerijad, on soovitatav algannus kahel esimesel ravinädalal 5 mg ööpäevas. Sõltuvalt patsiendi reageerimisest ravile võib annust suurendada 10 mg-ni ööpäevas (vt lõik 5.2).

Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid:

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus estsitalopraami või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne ravi mitteselektiivsete pöördumatu toimega monoaminooksüdaasi inhibiitoritega (MAO inhibiitorid) on vastunäidustatud agiteerituse, treemori, hüpertermia jms kulgeva serotoniinisündroomi tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Estsitalopraami kombinatsioon pöörduva toimega MAO-A inhibiitoritega (nt moklobemiid) või pöörduva toimega mitteselektiivse MAO-inhibiitori linesoliidiga on vastunäidustatud serotoniinisündroomi tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Estsitalopraam on vastunäidustatud patsientidele, kellel on diagnoositud pikenenud QT-intervall või kaasasündinud pika QT sündroom.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alljärgnevad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI - *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*) ravimrühma kohta.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel:

Escitalopram Accord'i ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ning noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsiidimõtted) ja vaenulikkust (peamiselt vägivaldsus, vastanduv käitumine ja viha). Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida. Lisaks ei ole küllaldaselt ohutusalast teavet ravimi pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

Paradoksaalne ärevus:

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

Krambid:

Estsitalopraami manustamine tuleb katkestada, kui patsiendil tekivad krambid esimest korda või kui krampide esinemissagedus suureneb (eelneva epilepsiadiagnoosiga patsientidel). SSRI-de kasutamist tuleb vältida ravile allumatu epilepsia korral, efektiivselt ravitud epilepsiaga patsiendid peavad ravi ajal olema hoolika jälgimise all.

Mania:

SSRI-sid tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis mania/hüpomania. Kui patsiendil kujunevad mania sümptomid, tuleb ravi SSRI-dega lõpetada.

Diabeet:

Diabeetikutel võib ravi SSRI-dega muuta vereglükoosi tasakaalu (hüpoglükeemia või hüperglükeemia). Vajalikuks võib osutada insuliini ja/või suukaudsete antidiabeetikumide annuse kohandamine.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine:

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

Ka teiste psüühikahäiretega, mille raviks esitsitalopraami kasutatakse, võib kaasneda suurenenud suitsiidiga seotud juhtude risk. Lisaks võivad need seisundid esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb teiste psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

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

Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ja pöörduda nende esinemisel kohe arsti poole.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus:

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

Hüponatreemia:

SSRI-de kasutamisel on harva kirjeldatud hüponatreemiat, mis on tõenäoliselt tingitud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomist (SIADH), mis taandub üldjuhul ravi lõpetamise järgselt. Ettevaatust tuleb rakendada riskigrupi patsientide puhul, nagu eakad või tsirroosiga patsiendid või kui ravimit kasutatakse samaaegselt teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüponatreemiat.

Hemorraagia:

SSRI-de kasutamisel on teatatud naha veritsushäiretest nagu ekhümoosid ja purpur. SSRI-sid võtvate patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik, eriti kui nad võtavad samaaegselt suukaudseid antikoagulantere, teadaolevalt trombotsüütide funktsiooni mõjutavaid ravimeid (nt atüüpilised antipsühhootikumid ja fenotiasiinid, enamik tritsüklilisi antidepressante, atsetüülsalitsüülhappe ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), tiklopidiin ja dipüridamool), samuti patsientidel, kellel esineb eelsoodumus verejooksu tekkeks.

Elekterkrampravi (EKR):

SSRI-de ja EKR samaaegse kasutamise kliiniline kogemus on vähene, seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik.

Serotoniinisündroom:

Estsitalopraami kasutamisel koos serotoninergilise toimega ravimitega, nagu sumatriptaan või teised triptaanid, tramadool ja trüptofaan, on soovitatav olla ettevaatlik.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kes kasutavad SSRI-sid samaaegselt koos serotoninergiliste ravimitega, teatatud serotoniinisündroomist. Selle sündroomi kujunemisele võib viidata järgmiste sümptomite koosesinemine: agiteeritus, treemor, müokloonus ja hüpertermia. Serotoniinisündroomi tekkimisel tuleb otsekohe lõpetada SSRI ja serotoninergilise ravimi kasutamine ning alustada sümptomaatilist ravi.

Naistepuna ürt:

SSRI-de ja naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisaldate taimsete ravimite samaaegsel kasutamisel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.5).

Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud:

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

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

Need sümptomid tekivad tavaliselt esimese paari päeva jooksul pärast ravi lõpetamist, kuid väga harva on neid kirjeldatud ka patsientidel, kes on jätnud kogemata annuse võtmata.

Need sümptomid mööduvad tavaliselt iseenesest ja taanduvad enamasti 2 nädala jooksul, kuigi mõnedel isikutel võivad need kesta kauem (2...3 kuud või kauem). Seetõttu on soovitatav estsitalopraamravi lõpetada annust järk-järgult mitme nädala või kuu jooksul vähendades, lähtudes patsiendi vajadustest (vt lõik 4.2 „Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud”).

Südame isheemiatõbi:

Väheste kliiniliste kogemuste tõttu on soovitatav ettevaatusega ravida südame isheemiatõvega patsiente (vt lõik 5.3).

QT-intervalli pikenemine:

On tuvastatud, et estsitalopraam põhjustab annusest sõltuvat QT-intervalli pikenemist.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud QT-intervalli pikenemise ja vatsakeste arütmia, sh *torsade de pointes* esinemisest, peamiselt naissoost, hüpokaleemia või olemasoleva pikenenud QT-intervalliga või muude südamehaigustega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 ja 5.1).

Ettevaatus on soovitatav märkimisväärse bradükardia, hiljutise ägeda müokardiinfarkti või kompenseerimata südamepuudulikkusega patsientidel.

Elektrolüütide tasakaalu häired nt hüpokaleemia ja hüpomagneseemia suurendavad pahaloomuliste arütmiate esinemise ohtu ning need tuleb ravida enne estsitalopraam-ravi alustamist.

Stabiilse südamehaigusega patsientide ravimisel tuleb enne ravi alustamist teha EKG.

Kui estsitalopraam-ravi ajal esinevad südame arütmia tunnused, tuleb ravi katkestada ning teha EKG.

Suletudnurga glaukoom:

SSRI-d, sh estsitalopraam, võivad mõjutada pupilli suurust, põhjustades müdriaasi tekkimist. See müdriaatiline efekt võib kitsendada silmanurka, põhjustades silma siserõhu tõusu ja suletudnurga

glaukoomi, eriti eelsoodumusega patsientidel. Seetõttu tuleb esitsitalopraami ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on suletudnurga glaukoom või on glaukoom varem esinenud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid:

QT-intervalli pikenemine

Farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi uuringuid esitsitalopraami koosmanustamise kohta teiste ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli ei ole läbi viidud. Ei saa välistada esitsitalopraami ja selliste ravimite aditiivset toimet. Sellest tulenevalt on vastunäidustatud esitsitalopraami koosmanustamine QT-intervalli pikendavate ravimitega, nagu IA ja III klassi antiarütmikumid, antipsühhootikumid (nt fenotiasiini derivaadid, pimosiid, haloperidool), tritsüklilised antidepressandid, teatud antimikrobiaalsed ravimid (nt sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin IV, pentamidiin, malaaria ravimid, eriti halofantriin), teatud antihistamiinikumid (astemisool, misolastiin).

Pöördumatu toimega mitteselektiivsed MAO-inhibiitorid

Tõsistest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes saavad SSRI-d kombinatsioonis mitteselektiivse pöördumatu toimega monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoriga, ning patsientidel, kes on hiljuti lõpetanud ravi SSRI-ga ja alustanud ravi sellise MAO inhibiitoriga (vt lõik 4.3). Mõnedel juhtudel on tekkinud serotoniinisündroom (vt lõik 4.8).

Esitsitalopraami samaaegne manustamine koos mitteselektiivsete pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega on vastunäidustatud. Ravi esitsitalopraamiga võib alustada 14 päeva pärast pöördumatu toimega MAO inhibiitori ärajätmist. Ravi mitteselektiivse pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga võib alustada mitte varem kui 7 päeva pärast esitsitalopraamravi lõppu.

Pöörduva toimega selektiivne MAO-A inhibiitor (moklobemiid)

Serotoniinisündroomi riski tõttu on esitsitalopraami manustamine samaaegselt koos MAO-A inhibiitoriga nagu moklobemiid, vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui nende kooskasutamine osutub vajalikuks, tuleb ravi alustada minimaalsete soovitatud annustega ja vajalik on kliiniline jälgimine.

Pöörduva toimega mitteselektiivne MAO inhibiitor (linesoliid)

Antibiootikum linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne MAO inhibiitor ja seda ei tohi manustada patsientidele, keda ravitakse esitsitalopraamiga. Kui nende kooskasutamine osutub vajalikuks, peavad manustatavad annused olema minimaalsed ja see peab toimuma range kliinilise jälgimise all (vt lõik 4.3).

Pöördumatu toimega selektiivne MAO-B inhibiitor (selegiliin)

Serotoniinisündroomi riski tõttu on esitsitalopraami samaaegsel manustamisel koos selegiliiniga (pöördumatu toimega MAO-B inhibiitor) vajalik ettevaatus. Koos ratseemilise tsitalopraamiga on selegiliini ohutult kasutatud annustes kuni 10 mg ööpäevas.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

Serotoninergilised ravimid

Samaaegne manustamine koos serotoninergiliste ravimitega (nt tramadool, sumatriptaan ja teised triptaanid) võib põhjustada serotoniinisündroomi.

Krambiläve alandavad ravimid

SSRI-d võivad alandada krambiläve. Ettevaatlik peab olema teiste krambiläve alandavate ravimite (nt antidepressandid (tritsüklilised, SSRI-d), neuroleptikumid (fenotiasiinid, tioksanteenid ja butürofenoonid), mefloквиin, bupropioon ja tramadool) samaaegsel kasutamisel.

Liitium, trüptofaan

SSRI-de manustamisel koos liitiumi või trüptofaaniga on teatatud tugevamast toimest, seetõttu peab SSRI-te samaaegsel kasutamisel nende ravimitega olema ettevaatlik.

Naistepuna ürt

SSRI-de ja naistepuna ürta (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete ravimite samaaegsel kasutamisel võib suurendada kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.4).

Hemorraagia

Estsitalopraami kasutamisel koos suukaudsete antikoagulantidega võib muutuda viimaste toime. Suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel tuleb estsitalopraamravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt jälgida hüübimisnäitajaid (vt lõik 4.4). Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) samaaegne kasutamine võib suurendada veritsemiskalduvust (vt lõik 4.4).

Alkohol

Estsitalopraami ja alkoholi koosmanustamisel ei ole oodata farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid, kuid nagu ka teiste psühhotroopsete ravimite puhul, ei ole see kombinatsioon soovitatav.

Hüpokaleemiat/hüpomagneeseemiat tekitavad ravimid

Hüpokaleemiat/hüpomagneeseemiat tekitavate ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest need seisundid suurendavad ohtlike arütmiate tekkeriski (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toime estsitalopraami farmakokineetikale:

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

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

Estsitalopraami manustamine koos 400 mg tsimetidiiniga kaks korda ööpäevas (mõõduka tugevusega üldine ensüümide inhibiitor) viis estsitalopraami plasmakontsentratsiooni mõõduka (ligikaudu 70%) suurenemiseni. Estsitalopraami ja tsimetidiini koosmanustamisel soovitatakse olla ettevaatlik. Vajalikuks võib osutada annuse kohandamine.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui ravimit manustatakse samaaegselt koos CYP2C19 inhibiitoritega (nt omeprasool, esomeprasool, fluvoksamiin, lansoprasool, tiklopidiin) või tsimetidiiniga. Samaaegse ravi korral võib kõrvaltoimete ilmnemisel osutada vajalikuks estsitalopraami annuse vähendamine.

Estsitalopraami mõju teiste ravimite farmakokineetikale:

Estsitalopraam on ensüümi CYP2D6 inhibiitor. Soovitatav on olla ettevaatlik, kui estsitalopraami manustatakse koos ravimitega, mis metaboliseeruvad põhiliselt nimetatud ensüümi vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline indeks, nt flekainiid, propafenoon ja metoprolool (kasutamisel südamepuudulikkuse korral) või mõnede kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 kaudu, nt antidepressandid (desipramiin, klomipramiin ja nortriptüliin) või antipsühhootikumid (risperidoon, tioridasiin ja haloperidool). Vajalik võib olla annuse kohandamine.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Estsitalopraami kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kliinilisi andmeid. Estsitalopraami reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati embrüo- ja fetotoksilist toimet, kuid mitte väärarengute esinemissageduse suurenemist (vt lõik 5.3). Escitalopram Accord'i tohib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel ja ainult pärast riski/kasu suhte hoolikat hindamist.

Kui Escitalopram Accord'i kasutamine jätkub raseduse hilisemas staadiumis, eriti kolmandal trimestril, tuleb vastsündinuid jälgida. Raseduse ajal tuleb vältida ravi järsku lõpetamist.

Pärast SSRI/SNRI kasutamist raseduse lõpuosas võivad vastsündinutel tekkida järgmised sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krampid, ebastabiilne kehatemperatuur, imemisraskused, oksendamine, hüpoglükeemia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, närvilisus, ärrituvus, letargia, pidev nutt, somnolentsus ja uinumishäired. Nende sümptomite põhjuseks võivad olla nii serotoninergilised toimed kui ärajätunähud. Enamikel juhtudel ilmnevad komplikatsioonid vahetult või varsti (<24 tundi) pärast sünnitust.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib suurendada riski püsiva pulmonaalse hüpertensiooni (PPHN) tekkeks vastsündinutel. Täheldatud risk oli ligikaudu 5 juhtu 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis esineb 1 kuni 2 PPHN juhtu 1000 raseduse kohta.

Imetamine

Tõenäoliselt eritub estsitalopraam inimese rinnapiima. Järelikult ei ole ravi ajal soovitatav last rinnaga toita.

Fertiilsus

Loomuuringud on näidanud, et tsitalopraam võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). On kirjeldatud juhtumeid mõnede SSRI-dega kus on täheldatud, et mõju inimese sperma kvaliteedile on pöörduv. Mõju inimese fertiilsusele ei ole veel täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuigi estsitalopraamil ei ole leitud ebasoodsat mõju intellektuaalsele funktsioonile ega psühhomotoorsele sooritusvõimele, võib iga psühhoaktiivne ravim mõjutada otsustus- ja sooritusvõimet. Patsiente tuleb hoiatada, et ravim võib omada toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid esineb kõige sagedamini esimesel või teisel ravinädalal, edasise ravi käigus nende intensiivsus ja esinemissagedus tavaliselt väheneb.

Kõrvaltoimete koondtabel

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mis on iseloomulikud SSRI-dele ning mida on kirjeldatud ka estsitalopraami puhul kas platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes või spontaansete turuletulekujärgsete juhtudena.

Esinemissagedused on saadud kliinilistest uuringutest; need ei ole platseebo-korrigeeritud. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Anafülaktiline reaktsioon

Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	ADH ülemäärane sekretsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine, söögiisu suurenemine, kehakaalu suurenemine
	Aeg-ajalt	Kehakaalu vähenemine
	Teadmata	Hüponatreemia, anoreksia ²
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus, rahutus, ebanormaalsed unenäod Naised ja mehed: vähenenud libiido Naised: anorgasmia
	Aeg-ajalt	Bruksism, agiteeritus, närvilisus, paanikahoog, segasusseisund
	Harv	Agressiivsus, depersonalisatsioon, hallutsinatsioon
	Teadmata	Mania, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Unetus, unisus, pearinglus, paresteesia, treemor
	Aeg-ajalt	Maitsetundlikkuse häired, unehäired, minestus
	Harv	Serotoniini sündroom
	Teadmata	Düskineesia, liikumishäired, krampid, psühhomotoorne rahutus / akatiisia ²
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Müdüraas, nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Tahhükardia
	Harv	Bradükardia
	Teadmata	EKG-s pikenenud QT-intervall, vatsakeste arütmia sh <i>torsade de pointes</i>
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Sinusiit, haigutamine
	Aeg-ajalt	Epistaksis
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, suukuivus
	Aeg-ajalt	Seedetrakti hemorraagid (sh pärasoole hemorraagia)
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsi näitajates
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Suurenenud higistamine
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, alopeetsia, lööve, sügelus
	Teadmata	Ekhümoos, angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata	Kusepeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Mehed: ejakulatsioonihäired, impotentsus
	Aeg-ajalt	Naised: metrorraagia, menorraagia
	Teadmata	Galaktorröa Mehed: priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, palavik
	Aeg-ajalt	Ödeem

¹Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud esitsitlopraamravi ajal või peagi pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

²Nendest juhtudest on teatatud SSRI klassi kohta üldiselt.

QT-intervalli pikenedamine:

QT-intervalli pikenemise ja vatsakeste arütmia sh *torsade de pointes* juhtumite esinemisest on teatatud turuletulekujärgsel perioodil, peamiselt naissoost, hüpokaleemiaga või juba olemasoleva QT-intervalli pikenemise või muude südamehaigustega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 ja 5.1).

Klassi toimed:

Epidemioloogilised uuringud, mis viidi peamiselt läbi patsientide hulgas vanusega 50 aastat ja vanemad, näitavad suurenenud luumurdude riski patsientidel, kes kasutavad SSRI-sid ja tritsüklilisi antidepressante. Selle riski mehhanism on teadmata.

Ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud:

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

4.9 Üleannustamine

Toksilisus:

Esitsitalopraami üleannustamise kohta on kliinilisi andmeid vähe ja paljudel juhtudel on tegemist teiste ravimite samaaegse üleannustamisega. Enamikel juhtudel on teatatud kergetest sümptomitest või on sümptomid üldse puudunud. Harva on teatatud surmaga lõppenud esitsitalopraami üleannustamise juhtudest ainult esitsitalopraami kasutamisel, enamasti on olnud tegemist teiste ravimite samaaegse üleannustamisega. Ainult esitsitalopraami annused vahemikus 400...800 mg ei ole raskeid sümptomeid põhjustanud.

Sümptomid:

Esitsitalopraami üleannustamise korral teatatud sümptomid on põhiliselt seotud kesknärvisüsteemi (ulatuses pearinglusest, treemorist ja agiteeritusest kuni harvade serotoniinisündroomi, krampide ja kooma juhtudeni), seedetrakti (iiveldus/oksendamine) ja kardiovaskulaarsüsteemiga (hüpotensioon, tahhükardia, QT-intervalli pikenemine ja südame rütmihäired) ning elektrolüütide/vedeliku tasakaalu häiretega (hüpokaleemia, hüponatreemia).

Ravi:

Spetsiifiline antidoot puudub. Patsiendil tuleb luua ja säilitada avatud hingamisteed, tagada piisav ventilatsioon ja hingamisfunktsioon. Kaaluda tuleb maoloputust ja aktiveeritud söe kasutamist. Maoloputus tuleb teha niipea kui võimalik pärast ravimi suukaudset manustamist. Südame töö ja elutähtsate näitajate monitooring on soovitatav koos üldise sümptomaatilise raviga.

Üleannustamise korral on EKG monitooring soovitatav patsientidel puhul, kellel on südame paispuudulikkus/bradüarütmia, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis pikendavad QT-intervalli või kellel on muutunud metabolism nt maksakahjustus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism:

Esitsitalopraam on selektiivne serotoniini (5-HT) tagasihaarde inhibiitor, millel on suur afiinsus esmase seondumiskoha suhtes. Ravim seondub ka allosteerilise retseptoriga serotoniini kandjal, mille suhtes sellel on 1000 korda väiksem afiinsus.

Estsitalopraamil puudub või on madal afiinsus mitmesuguste retseptorite suhtes, sealhulgas 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ ja D₂ retseptorid, α₁-, α₂-, β-adrenoretseptorid, histamiini- (H₁), muskariin-kolinergilised, bensodiasepiini- ja opioidretseptorid.

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

Kliiniline efektiivsus:

Depressioon

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

Sotsiaälärevushäire

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

Generaliseerunud ärevushäire

Estsitalopraam annustes 10 ja 20 mg ööpäevas oli efektiivne kõigis neljas platseebokontrolliga uuringus.

Kolme sarnase ülesehitusega uuringu koondandmete põhjal, mis hõlmasid 421 estsitalopraamiga ravitud ja 419 platseebot saanud patsienti, oli ravile reageerinuid vastavalt 47,5% ja 28,9% ning ravile mittereageerinuid 37,1% ja 20,8%. Püsivat toimet täheldati alates 1. nädalast.

Estsitalopraami annuse 20 mg ööpäevas efektiivsuse säilimist demonstreeriti 24- kuni 76-nädalases randomiseeritud efektiivsuse säilimise uuringus 373 patsiendil, kes olid ravile reageerinud esialgse 12-nädalase avatud raviperioodi jooksul.

Obsessiiv-kompulsiivne häire

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

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

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud EKG uuringus, millesse kaasati terved isikud, oli QTc muutus algtasemelt (Fridericia korrigeerimine) 4,3 msec (90 % CI: 2,2, 6,4) annusega 10 mg ööpäevas ning 10,7 msec (90 % CI: 8,6, 12,8) supratrapeutilise annusega 30 mg ööpäevas (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 ja 4.9).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Imendumine on peaaegu täielik ega sõltu toidu manustamisest. Pärast korduvat manustamist on T_{max} keskmiselt 4 tundi. Nagu ka ratseemilisel tsitalopraamil, on estsitalopraami absoluutne biosaadavus eeldatavalt ligikaudu 80%.

Jaotumine

Jaotusruumala ($V_{d\beta}/F$) pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 12...26 l/kg. Estsitalopraami ja selle põhimetaboliitide seonduvus plasmavalkudega on alla 80%.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) pärast ravimi korduvat suukaudset manustamist on ligikaudu 30 tundi ja suukaudne plasma kliirens (Cl_{oral}) ligikaudu 0,6 l/min. Põhimetaboliitidel on oluliselt pikem poolväärtusaeg. Estsitalopraami ja selle põhimetaboliitide eliminatsioon toimub arvatavalt nii maksa kui neerude kaudu, kusjuures suurem osa manustatud annusest eritub metaboliitidena uriiniga.

Ravimi farmakokineetika on lineaarne. Püsikontsentratsiooni plasmatasemed saavutatakse ligikaudu 1 nädala jooksul, mis 10 mg ööpäevase annuse korral on keskmiselt 50 nmol/l (vahemikus 20...125 nmol/l).

Eakad patsiendid (> 65-aastased)

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

Maksafunktsiooni häired

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

Neerufunktsiooni häired

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

Polümorfism

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Rottidel teostatud võrdlevates toksikoloogilistes uuringutes põhjustasid estsitalopraam ja tsitalopraam pärast mõnenädalast ravi toksiliste annustega kardiotoksilisust, sh südame paispuudulikkust. Kardiotoksilisus tundus korreleeruvat pigem maksimaalse plasmakontsentratsiooni kui süsteemse ekspositsiooni (AUC) väärtustega. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid toime puudumisel olid 8 korda suuremad kui kliinilisel kasutamisel saavutatud kontsentratsioonid, samal ajal kui estsitalopraami AUC oli vaid 3...4 korda suurem kui kliinilisel kasutamisel. Tsitalopraami puhul olid S-enantiomeeri AUC väärtused 6...7 korda suuremad kui kliinilisel kasutamisel. Need leiud on arvatavasti seotud ravimi toimega biogeensetele amiinidele, olles sekundaarsed primaarsetele farmakoloogilistele toimetele, mille tagajärjel ilmnevad hemodünaamilised toimed (südame

verevarustuse vähenemine) ja isheemia. Rottidel täheldatud kardiotoksilisuse täpne mehhanism ei ole siiski teada. Tsitalopraami kliinilise kasutamise kogemus ja kliiniliste uuringute andmed estsitalopraami kohta ei näita, et nimetatud leidudel oleks kliinilist tähtsust.

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

Arengutoksilisuse uuringus rottidel täheldati embrüotoksilisi toimeid (loote vähenenud kaaluivõime ja pöörduv hilinenud luustumine) suuremate AUC väärtuste puhul kui kliinilisel kasutamisel. Väärarengute esinemissageduse suurenemist ei leitud. Pre- ja postnataalsed uuringud näitasid elulemuse vähenemist imetamisperioodil suuremate AUC väärtuste puhul kui kliinilisel kasutamisel.

Loomuuringud on näidanud, et tsitalopraam indutseerib fertiilsuse indeksi ja raseduse indeksi vähenemist, implantatsiooni korral arvukuse vähenemist ning abnormaalset spermat ekspositsiooni korral, mis ületab märkimisväärselt inimesel kasutatavat ekspositsiooni. Antud teemal ei ole saadaval loomuuringute andmeid seoses estsitalopraamiga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (PH 101) (E460)

Kroskarmelloosnaatrium (E468)

Hüpromelloos E-5 (E464)

Talk (E553b)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

Hüpromelloos E-15 (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVdC-alumiinium blisterpakend, mis koosneb läbipaistvast PVC/PE/PVdC kihist (250/25/90) ja siledast alumiiniumfooliumist (25 mikronit).

Alumiinium-alumiinium blisterpakend, mis koosneb suletud fooliumist, mis on toodetud tihedast, tugevasti karastatud alumiiniumsulamist, millel on matt viimistlus, ning vormiv foolium on külmvormitav kolmekordne lamineeritud foolium.

HDPE pudeli pakend koosneb HDPE pudelist (40cc), mis on ümar laia suuga läbipaistmatu konteiner, millel on valge läbipaistmatu polüpropüleenist lapsekindel kork; purgisuul on vooderdatud induktsioonkate.

Escitalopram Accord on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

Blisterpakendid sisaldavad:

- 14 tabletti (üks 14 tabletiga riba)
- 28 tabletti (kaks 14 tabletiga riba)
- 56 tabletti (neli 14 tabletiga riba)
- 98 tabletti (seitse 14 tabletiga riba)

HDPE pudeli pakendid sisaldavad 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow

Middlesex HA1 4 HF

Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 769211

20 mg: 769111

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014.