

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Escitalopram Grindeks 5 mg comprimate filmate
Escitalopram Grindeks 10 mg comprimate filmate
Escitalopram Grindeks 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 mg: fiecare comprimat filmat conține oxalat de escitalopram, echivalent cu escitalopram 5 mg.
10 mg: fiecare comprimat filmat conține oxalat de escitalopram, echivalent cu escitalopram 10 mg.
20 mg: fiecare comprimat filmat conține oxalat de escitalopram, echivalent cu escitalopram 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Escitalopram Grindeks 5 mg: comprimat filmat alb până la aproape alb, rotund, cu un diametru de aproximativ 6 mm, biconvex.

Escitalopram Grindeks 10 mg: comprimat filmat alb până la aproape alb, oval, de aproximativ 8 mm x 6 mm, biconvex, marcat cu 1 și 0 de o parte și de alta a liniei mediane pe o față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Escitalopram Grindeks 20 mg: comprimat filmat alb până la aproape alb, oval, de aproximativ 12 mm x 7 mm, biconvex, cu o linie mediană pe o față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul episoadelor depresive majore
- Tratamentul tulburării de panică cu sau fără agorafobie
- Tratamentul tulburării de anxietate socială (fobie socială)
- Tratamentul tulburării de anxietate generalizată
- Tratamentul tulburării obsesiv-compulsive

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Siguranța dozelor zilnice de peste 20 mg nu a fost demonstrată.

Episoade depresive majore

Doza uzuală este de 10 mg, o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maximum 20 mg pe zi.

De obicei, sunt necesare 2-4 săptămâni pentru a obține răspunsul antidepresiv. După ce simptomele dispar, este necesar un tratament timp de cel puțin 6 luni pentru consolidarea răspunsului.

Tulburare de panică cu sau fără agorafobie

Se recomandă o doză inițială de 5 mg pentru prima săptămână, înainte de a crește doza la 10 mg pe zi. Doza poate fi crescută în continuare, până la maximum 20 mg pe zi, în funcție de răspunsul individual al pacientului.

Eficacitatea maximă este atinsă după aproximativ 3 luni. Tratamentul durează câteva luni.

Tulburare de anxietate socială

Doza uzuală este de 10 mg, o dată pe zi. De obicei, sunt necesare 2-4 săptămâni pentru a obține ameliorarea simptomelor. Ulterior, în funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi redusă la 5 mg sau crescută la maximum 20 mg pe zi.

Tulburarea de anxietate socială este o boală cu evoluție cronică, iar tratamentul timp de 12 săptămâni este recomandat pentru consolidarea răspunsului. Tratamentul pe termen lung al respondenților a fost studiat timp de 6 luni și poate fi luat în considerare individual pentru a preveni recăderea; beneficiile tratamentului trebuie reevaluate la intervale regulate.

Tulburarea de anxietate socială este o terminologie diagnostică bine definită a unei anumite tulburări, care nu trebuie confundată cu timiditatea excesivă. Farmacoterapia este indicată numai dacă tulburarea interferează semnificativ cu activitățile profesionale și sociale.

Locul acestui tratament în comparație cu terapia cognitiv-comportamentală nu a fost evaluat. Farmacoterapia face parte dintr-o strategie terapeutică generală.

Tulburare de anxietate generalizată

Doza inițială este de 10 mg, o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maximum 20 mg pe zi.

Tratamentul pe termen lung al respondenților a fost studiat timp de cel puțin 6 luni la pacienții cărora li s-a administrat doza de 20 mg/zi. Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

Tulburare obsesiv-compulsivă

Doza inițială este de 10 mg, o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută până la maximum 20 mg pe zi.

Deoarece TOC este o boală cronică, pacienții trebuie tratați pentru o perioadă suficientă pentru a se asigura că nu prezintă simptome.

Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici (> 65 de ani)

Doza inițială este de 5 mg, o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (vezi pct. 5.2). Eficacitatea escitalopramului în tulburarea de anxietate socială nu a fost studiată la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Escitalopram Grindeks nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

Funcție renală redusă

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu funcție renală redusă sever (Cl_{Cr} mai mic de 30 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Funcție hepatică redusă

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată se recomandă o doză inițială de 5 mg pe zi în primele două săptămâni de tratament. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi. Se recomandă prudență și titrarea deosebit de atentă a dozei la pacienții cu funcție hepatică sever redusă (vezi pct. 5.2).

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C19

Pentru pacienții despre care se știe că sunt metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C19, se recomandă o doză inițială de 5 mg zilnic în primele două săptămâni de tratament. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (vezi pct. 5.2).

Simptome de sevraj observate la întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată. La întreruperea tratamentului cu escitalopram, doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul simptomelor de sevraj (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă apar simptome intolerabile în urma scăderii dozei sau la întreruperea tratamentului, se poate lua în considerare reluarea dozei prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua să scadă doza, dar într-un ritm mai lent.

Mod de administrare

Comprimatele filmate Escitalopram Grindeks se administrează ca o singură doză zilnică și pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la secțiunea 6.1.

Tratamentul concomitent cu inhibitori neselectivi, ireversibili de monoaminoxidază (inhibitori MAO) este contraindicat, din cauza riscului de sindrom serotoninergic cu agitație, tremor, hipertermie etc. (vezi pct. 4.5).

Asocierea escitalopramului cu inhibitori reversibili de MAO-A (de exemplu moclobemidă) sau linezolid, inhibitor reversibil de MAO neselectiv, este contraindicată, din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.5).

Escitalopramul este contraindicat la pacienții cu prelungire cunoscută a intervalului QT sau sindrom QT prelungit congenital.

Administrarea de escitalopram concomitent cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Următoarele atenționări și precauții speciale se aplică clasei terapeutice de ISRS (Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei).

Copii și adolescenți

Escitalopram Grindeks nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților. Comportamentele legate de sinucidere (tentativă de sinucidere și gânduri de sinucidere) și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament de opoziție și furie) au fost observate mai frecvent în studiile clinice în rândul populației pediatrice tratate cu antidepresive, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși o decizie de tratament, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, lipsesc date de siguranță pe termen lung la populația pediatrică privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Anxietate paradoxală

Unii pacienți cu tulburare de panică pot prezenta simptome de anxietate crescute la începutul tratamentului cu antidepresive. Această reacție paradoxală dispare de obicei în două săptămâni în timpul continuării tratamentului. Se recomandă o doză inițială mică pentru a reduce probabilitatea unui efect anxiogen (vezi pct. 4.2).

Convulsii

Tratamentul cu escitalopram trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă convulsii pentru prima dată sau dacă există o creștere a frecvenței crizelor (la pacienții cu un diagnostic anterior de epilepsie). ISRS trebuie evitate la pacienții cu epilepsie instabilă, iar pacienții cu epilepsie controlată trebuie monitorizați îndeaproape.

Manie

ISRS trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie. Administrarea ISRS trebuie întreruptă la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

Diabet

La pacienții cu diabet, tratamentul cu un ISRS poate modifica controlul glicemic (hipoglicemie sau hiperglicemie). Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și/sau medicamente hipoglicemice cu administrare orală.

Sinucidere/gânduri suicidare sau agravare clinică

Depresia este asociată cu un risc crescut de gânduri suicidare, autovătămare și sinucidere (evenimente legate de sinucidere). Acest risc persistă până când apare o remisiune semnificativă. Deoarece ameliorarea poate să nu apară în primele câteva săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până când apare o astfel de îmbunătățire. Experiența clinică generală arată că riscul de sinucidere poate crește în stadiile incipiente ale recuperării.

Alte afecțiuni psihiatrice pentru care este prescris Escitalopram Grindeks pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut de evenimente legate de sinucidere. În plus, aceste afecțiuni pot fi comorbidități cu tulburarea depresivă majoră. Prin urmare, trebuie respectate aceleași precauții observate la tratarea pacienților cu tulburare depresivă majoră și atunci când se tratează pacienții cu alte tulburări psihice.

Pacienții cu antecedente de evenimente legate de sinucidere sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideeație suicidară înainte de începerea tratamentului sunt cunoscuți a fi expuși unui risc mai mare de gânduri suicidare sau tentative de sinucidere și trebuie să fie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate placebo cu medicamente antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar la pacienții cu vârsta sub 25 de ani în grupul celor tratați cu antidepresive, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

Supravegherea atentă a pacienților și în special a celor cu risc crescut ar trebui să însoțească terapia medicamentoasă, în special la începutul tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie atenționați cu privire la necesitatea de a monitoriza orice agravare clinică, comportament sau gânduri suicidare și modificări neobișnuite ale comportamentului și să solicite imediat sfatul medicului dacă apar aceste simptome.

Acatizie/neliniște psihomotorie

Utilizarea ISRS/IRSN a fost asociată cu dezvoltarea acatiziei, caracterizată printr-o neliniște subiectiv neplăcută sau supărătoare și nevoia de mișcare, adesea însoțită de incapacitatea de a sta sau a sta nemișcat. Este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Hiponatremie

Hiponatremia, determinată probabil de secreția inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), a fost raportată rar la utilizarea ISRS și, în general, se remite la întreruperea tratamentului. Se recomandă prudență la pacienții cu risc, cum ar fi vârstnicii sau pacienții cu ciroză, sau dacă sunt utilizate concomitent alte medicamente care pot provoca hiponatremie.

Hemoragie

Au existat raportări de tulburări cu sângerări la nivel cutanat, cum ar fi echimoză și purpură, în cazul administrării ISRS. ISRS/IRSN pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8). Se recomandă prudență la pacienții tratați cu ISRS, în special în cazul utilizării concomitente cu anticoagulante orale, cu medicamente despre care se știe că afectează funcția trombocitară (de exemplu, antipsihotice atipice și fenotiazine, majoritatea antidepresivelor triciclice, acid acetilsalicilic și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ticlopidină și dipiridamol) și la pacienții cu tendințe de sângerare cunoscute.

ECT (terapie electroconvulsivă)

Există experiență clinică limitată privind utilizarea concomitentă de ISRS și ECT, de aceea se recomandă prudență.

Sindromul serotoninergic

Se recomandă prudență dacă escitalopramul este utilizat concomitent cu medicamente cu efecte serotoninergice, cum ar fi triptanii (inclusiv sumatriptanul), opioidele (inclusiv tramadolul) și triptofanul.

În cazuri rare, sindromul serotoninergic a fost raportat la pacienții care utilizează ISRS concomitent cu medicamente serotoninergice. O combinație de simptome, cum ar fi agitația, tremorul, mioclonia și hipertermia poate indica dezvoltarea acestei afecțiuni. Dacă se întâmplă acest lucru, tratamentul cu ISRS și medicamentul serotoninergic trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul simptomatic.

Sunătoare

Utilizarea concomitentă de ISRS și remedii pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la o incidență crescută a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5).

Simptome de sevraj observate la întreruperea tratamentului

Simptomele de sevraj la întreruperea tratamentului sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse observate la întreruperea tratamentului au apărut la aproximativ 25% dintre pacienții tratați cu escitalopram și la 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Riscul apariției simptomelor de sevraj poate depinde de mai mulți factori, inclusiv durata terapiei, doza administrată și ritmul de reducere a dozei. Cele mai frecvent raportate reacții sunt amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie și senzații de șoc electric), tulburări de somn (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirație, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate, totuși, la unii pacienți, pot fi severe ca intensitate. Acestea apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar au existat raportări foarte rare de astfel de simptome la pacienții care au omis din neatenție o doză.

În general, aceste simptome sunt autolimitate și, de obicei, se remit în 2 săptămâni, deși la unele persoane pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). Prin urmare, se recomandă ca doza de escitalopram să fie redusă treptat, iar întreruperea tratamentului să se desfășoare pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de nevoile pacientului (vezi „Simptome de sevraj observate la întreruperea tratamentului”, pct. 4.2).

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei noradrenalinei (IRSN) pot provoca simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări de disfuncție sexuală de lungă durată, în care simptomele au continuat, în ciuda întreruperii tratamentului cu ISRS/IRSN.

Boală coronariană

Pe baza experienței clinice limitate, se recomandă prudență la pacienții cu boală coronariană (vezi pct. 5.3).

Prelungire a intervalului QT

S-a constatat că escitalopramul determină o prelungire dependentă de doză a intervalului QT. În perioada de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor, predominant la pacienți de sex feminin, cu hipopotasemie sau cu prelungire preexistentă a intervalului QT sau alte boli cardiace (vezi pct. 4.3, 4.5), 4.8, 4.9 și 5.1).

Se recomandă prudență la pacienții cu bradicardie semnificativă sau la pacienții cu infarct miocardic acut recent sau insuficiență cardiacă necompensată.

Tulburările electrolitice, cum ar fi hipopotasemia și hipomagnezemia, cresc riscul de aritmii maligne și trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu escitalopram.

Dacă sunt tratați pacienții cu boală cardiacă stabilă, trebuie luată în considerare o revizuire ECG înainte de începerea tratamentului.

Dacă apar semne de aritmie cardiacă în timpul tratamentului cu escitalopram, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuat un ECG.

Glaucom cu unghi închis

ISRS, inclusiv escitalopram, pot avea un efect asupra dimensiunii pupilei, ducând la midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a îngusta unghiul ocular, ducând la creșterea presiunii intraoculare și la glaucom cu unghi închis, în special la pacienții predispuși. Prin urmare, escitalopramul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau antecedente de glaucom.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Administrări concomitente contraindicate:

IMAO neselectivi ireversibili

Au fost raportate cazuri de reacții grave la pacienții cărora li s-a administrat un ISRS în asociere cu un inhibitor neselectiv, ireversibil de monoaminoxidază (IMAO) și la pacienții care au întrerupt recent tratamentul cu ISRS și au început un astfel de tratament cu IMAO (vezi pct. 4.3). În unele cazuri, pacientul a dezvoltat sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Administrarea de escitalopram este contraindicată în asociere cu IMAO neselectivi, ireversibili. Administrarea de escitalopram poate fi începută la 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. După întreruperea tratamentului cu escitalopram, trebuie să treacă cel puțin 7 zile înainte de a începe terapia cu un IMAO neselectiv, ireversibil.

Inhibitor reversibil, selectiv, MAO-A (moclobemidă)

Din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic, asocierea escitalopramului cu un inhibitor MAO-A, cum este moclobemida, este contraindicată (vezi pct. 4.3). Dacă asocierea se dovedește necesară, trebuie începută la doza minimă recomandată și monitorizarea clinică trebuie consolidată.

Inhibitor MAO reversibil, neselectiv (linezolid)

Antibioticul linezolid este un inhibitor reversibil neselectiv al MAO și nu trebuie administrat pacienților tratați cu escitalopram. Dacă administrarea concomitentă se dovedește necesară, aceasta trebuie efectuată cu doze minime și sub monitorizare clinică atentă (vezi pct. 4.3).

Inhibitor selectiv MAO-B ireversibil (selegilină)

Administrarea de escitalopram în asociere cu selegilina (inhibitor ireversibil MAO-B) necesită prudență, din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic. Doze de selegilină de până la 10 mg/zi au fost administrate concomitent cu escitalopram racemic.

Prelungire a intervalului QT

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice și farmacodinamice în cazul administrării de escitalopram concomitent cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Nu poate fi exclus un efect aditiv al escitalopramului și al acestor medicamente. Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă de escitalopram cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum ar fi antiaritmice de clasă IA și III, antipsihotice (de exemplu derivați de fenotiazină, pimozidă, haloperidol), antidepresive triciclice, anumite medicamente antimicrobiene (de exemplu sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicină IV, pentamidină, tratament antimalaric, în special halofantrină), anumite antihistaminice (astemizol, hidroxizină, mizolastină).

Administrări concomitente care necesită precauții pentru utilizare:

Medicamente serotonergice

Administrarea concomitentă cu medicamente serotonergice de exemplu opioide (inclusiv tramadol) și triptani (inclusiv sumatriptan) poate duce la sindrom serotonergic (vezi pct. 4.4).

Medicamente care scad pragul convulsivant

ISRS pot scădea pragul convulsivant. Se recomandă prudență atunci când se utilizează concomitent alte medicamente capabile să scadă pragul convulsivant (de exemplu, antidepresive (triciclice, ISRS), neuroleptice (fenotiazine, tioxantene și butirufenone), meflochină, bupropion și tramadol).

Litiu, triptofan

Au existat raportări de efecte sporite atunci când ISRS au fost administrați concomitent cu litiu sau triptofan, prin urmare utilizarea concomitentă a ISRS cu aceste medicamente trebuie efectuată cu prudență.

Sunătoare

Utilizarea concomitentă de ISRS și remedii pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la o incidență crescută a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

Efecte anticoagulante modificate pot apărea atunci când escitalopramul este administrat concomitent cu anticoagulante orale. Pacienții care urmează tratament anticoagulant oral trebuie să fie monitorizați cu atenție din punct de vedere al coagulării atunci când se începe sau se oprește terapia cu escitalopram (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește tendința de sângerare (vezi pct. 4.4).

Alcool

Nu sunt de așteptat interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice între escitalopram și alcool. Cu toate acestea, ca și în cazul altor medicamente psihotrope, asocierea cu alcool nu este recomandată.

Medicamente care induc hipopotasemie/hipomagneziemie

Se recomandă prudență la utilizarea concomitentă a medicamentelor care induc hipopotasemie/hipomagneziemie, deoarece aceste afecțiuni cresc riscul de aritmii maligne (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Influența altor medicamente asupra farmacocineticii escitalopramului

Metabolizarea escitalopramului este mediată în principal de CYP2C19. CYP3A4 și CYP2D6 pot contribui, de asemenea, la metabolizare, deși într-o măsură mai mică. Metabolizarea principalului metabolit S-DCT (escitalopram demetilat) pare a fi parțial catalizată de CYP2D6.

Administrarea concomitentă de escitalopram cu omeprazol 30 mg o dată pe zi (un inhibitor al CYP2C19) a dus la o creștere moderată (aproximativ 50%) a concentrațiilor plasmatice de escitalopram.

Administrarea concomitentă de escitalopram cu cimetidină 400 mg de două ori pe zi (inhibitor general moderat potent al enzimei) a dus la o creștere moderată (aproximativ 70%) a concentrațiilor plasmatice de escitalopram. Se recomandă prudență atunci când se administrează escitalopram concomitent cu cimetidină. Ajustarea dozei poate fi justificată.

Astfel, se recomandă prudență atunci când sunt utilizați concomitent inhibitori ai CYP2C19 (de exemplu, omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamină, lansoprazol, ticlopidină) sau cimetidină. O reducere a dozei de escitalopram poate fi necesară, pe baza monitorizării reacțiilor adverse în timpul tratamentului concomitent (vezi pct. 4.4).

Efectul escitalopramului asupra farmacocineticii altor medicamente

Escitalopramul este un inhibitor al enzimei CYP2D6. Se recomandă prudență atunci când escitalopramul este administrat concomitent cu medicamente care sunt metabolizate în principal de această enzimă și care au un indice terapeutic îngust, de exemplu flecainidă, propafenonă și metoprolol (atunci când sunt utilizate în insuficiența cardiacă) sau unele medicamente care acționează la nivelul SNC, care sunt metabolizate în principal de CYP2D6, de exemplu antidepresive precum desipramina, clomipramina și nortriptilina sau antipsihotice precum risperidona, tioridazina și haloperidolul. Ajustarea dozei poate fi justificată.

Administrarea concomitentă cu desipramină sau metoprolol a dus, în ambele cazuri, la o creștere de două ori a concentrațiilor plasmatice ale acestor două substraturi CYP2D6.

Studiile *in vitro* au demonstrat că escitalopramul poate provoca, de asemenea, o inhibare redusă a CYP2C19. Se recomandă prudență la utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt metabolizate de CYP2C19.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru escitalopram sunt disponibile doar date clinice limitate privind sarcinile expuse. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Escitalopram Grindeks nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar și numai după o analiză atentă a riscului/beneficiului.

Nou-născuții trebuie ținuți sub observație dacă mama a continuat să utilizeze escitalopram în ultima perioadă de sarcină, în mod special în trimestrul trei de sarcină. În timpul sarcinii, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului.

În cazul administrării de ISRS/INRS la gravide, în ultima perioadă de sarcină, s-au raportat următoarele simptome la nou-născut: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate termică, dificultate de alimentație, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, nervozitate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți de somn. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectele serotoninergice, fie de simptomelor de sevraj. În majoritatea cazurilor, complicațiile încep imediat sau la scurt timp (<24 de ore) după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special la sfârșitul sarcinii, poate crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut (PPHN). Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală apar 1 până la 2 cazuri de PPHN la 1000 de sarcini.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin de 2 ori) de hemoragie postpartum după expunerea la ISRS/IRSN în luna anterioară nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

Alăptarea

Este de așteptat ca escitalopramul să fie excretat în laptele uman.
În consecință, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului.

Fertilitate

Datele la animale au arătat că citalopramul poate afecta calitatea spermei (vezi pct. 5.3). Raportările de caz pentru unele ISRS au arătat că efectele asupra calității spermei la om sunt reversibile. Până în prezent, nu s-a observat un impact asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deși s-a demonstrat că escitalopramul nu afectează funcția intelectuală sau performanța psihomotorie, orice medicament psihoactiv poate afecta judecata sau abilitățile. Pacienții trebuie atenționați cu privire la riscul potențial de influență asupra capacității lor de a conduce un vehicul și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt cele mai frecvente în prima sau a doua săptămână de tratament și, de obicei, scad în intensitate și frecvență odată cu continuarea tratamentului.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse cunoscute pentru ISRS și raportate, de asemenea, pentru escitalopram, fie în studiile clinice controlate cu placebo, fie ca evenimente spontane după punerea pe piață, sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Frecvențele sunt cele din studiile clinice; acestea nu sunt corectate cu placebo.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasa de aparate, organe și sisteme	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Secreție inadecvată de ADH
Tulburări metabolice și nutriție	Frecvente	Scădere a poftei de mâncare, creștere a poftei de mâncare, creștere în greutate
	Mai puțin frecvente	Scădere în greutate
	Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie, anorexie ¹
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, neliniște, vise anormale, libidou scăzut Femei: anorgasmie
	Mai puțin frecvente	Bruxism, agitație, nervozitate, atac de panică, stare de confuzie
	Rare	Agresivitate, depersonalizare, halucinații
	Cu frecvență necunoscută	Manie, ideatie suicidară, comportament suicidar ²
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Insomnie, somnolență, amețeli, parestezii, tremor
	Mai puțin frecvente	Tulburări ale gustului, tulburări de somn, sincopă

Clasa de aparate, organe și sisteme	Frecvența	Reacție adversă
	Rare	Sindrom serotoninergic
	Cu frecvență necunoscută	Dischinezie, tulburări de mișcare, convulsii, neliniște psihomotorie/acatizie ¹
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Midriază, tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Bradicardie
	Cu frecvență necunoscută	Electrocardiogramă cu QT prelungit, aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Sinuzită, căscat
	Mai puțin frecvente	Epistaxis
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree, constipație, vărsături, xerostomie
	Mai puțin frecvente	Hemoragii gastrointestinale (inclusiv hemoragii rectale)
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Transpirație crescută
	Mai puțin frecvente	Urticarie, alopecie, erupție cutanată, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Echimoză, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Bărbați: tulburare de ejaculare, impotență
	Mai puțin frecvente	Femei: metroragie, menoragie
	Cu frecvență necunoscută	Galactoree Bărbați: priapism Hemoragia postpartum ³
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală, pirexie
	Mai puțin frecvente	Edem

¹ Aceste evenimente au fost raportate pentru clasa terapeutică a ISRS.

² În timpul tratamentului cu escitalopram sau imediat după întreruperea tratamentului au fost raportate cazuri de idei suicidare și comportamente suicidare (vezi pct. 4.4).

³ Acest eveniment a fost raportat pentru clasa terapeutică a ISRS/IRSN (vezi pct. 4.4, 4.6).

Prelungire a intervalului QT

În perioada de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor, predominant la pacienți de sex feminin, cu hipopotasemie sau cu prelungire preexistentă a intervalului QT sau alte boli cardiace (vezi pct. 4.3, 4.4), 4.5, 4.9 și 5.1).

Efecte de clasă

Studiile epidemiologice, efectuate în principal la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, arată un risc crescut de fracturi osoase la pacienții cărora li se administrează ISRS și ATC AT (medicamente antidepressive triciclice). Mecanismul care duce la acest risc este necunoscut

Simptome de sevraj observate la întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului cu ISRS/IRSN (în special atunci când este bruscă) duce de obicei la simptome de sevraj. Cele mai frecvent raportate reacții sunt amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie și senzații de șoc electric), tulburări de somn (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirație, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și se autolimitează, cu toate acestea, la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. Prin urmare, se recomandă ca, atunci când tratamentul cu escitalopram nu mai este necesar, să se întrerupă treptat, prin reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Toxicitate

Datele clinice privind supradozajul cu escitalopram sunt limitate și multe cazuri implică supradozaj concomitent cu alte medicamente. În majoritatea cazurilor, au fost raportate simptome ușoare sau chiar nu au existat simptome. Au fost raportate rar cazuri letale de supradozaj cu escitalopram administrat în monoterapie; în majoritatea cazurilor a fost implicat supradozaj și cu alte medicamente, utilizate concomitent. Au fost utilizate doze de escitalopram cuprinse între 400 și 800 mg, administrat în monoterapie, fără niciun simptom sever.

Simptome

Simptomele observate la supradozajul raportat cu escitalopram includ simptome legate în principal de sistemul nervos central (de la amețeli, tremor și agitație până la cazuri rare de sindrom serotoninergic, convulsii și comă), sistemul gastrointestinal (greață/vărsături) și sistemul cardiovascular (hipotensiune arterială, tahicardie, prelungire a intervalului QT și aritmie) și de echilibru hidroelectrolitic (hipopotasemie, hiponatremie).

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific. Se recomandă asigurarea permeabilității căilor respiratorii, oxigenării adecvate și monitorizarea funcției respiratorii. Trebuie luate în considerare lavajul gastric și utilizarea de cărbune activat. Lavajul gastric trebuie efectuat cât mai curând după ingestia orală a medicamentului. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri generale de tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

În caz de supradozaj, este recomandată monitorizarea ECG la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă/bradiaritmie, la pacienții care utilizează concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții cu disfuncții metabolice, de exemplu cei cu insuficiență hepatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC: N06AB10

Mecanism de acțiune

Escitalopramul este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (5-HT) cu afinitate mare pentru situsul primar de legare. De asemenea, se leagă de un situs alosteric al transportorului serotoninei, cu o afinitate de 1000 de ori mai mică.

Escitalopramul nu are sau are o afinitate mică pentru o serie de receptori, incluzând receptorii 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ și D₂, receptorii adrenergici α_1 -, α_2 -, β , receptorii histaminergici H₁, receptorii colinergici muscarinici, receptorii benzodiazepinici și opioizi.

Inhibarea recaptării 5-HT este singurul mecanism probabil de acțiune care explică efectele farmacologice și clinice ale escitalopramului.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu dublu orb, placebo controlat, care a implicat monitorizare ECG, efectuat la voluntari sănătoși, modificarea valorii intervalului QT față de valoarea inițială (a fost aplicată corecție Fridericia) a fost de 4,3 milisecunde (Î 90%: 2,2-6,4) în cazul administrării dozei de 10 mg pe zi și de 10,7 milisecunde (Î 90%: 8,6-12,8) în cazul administrării dozei mai mari decât cea terapeutică de 30 mg pe zi (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

Eficacitate clinică

Episoade depresive majore

Escitalopramul s-a dovedit eficace în tratamentul de fază acută al episoadelor de depresie majoră în trei din patru studii de tip dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată scurtă (8 săptămâni). Într-un studiu privind profilaxia recăderilor, de lungă durată, 274 de pacienți care au răspuns pe parcursul fazei inițiale de studiu deschis cu durata de 8 săptămâni, la tratamentul cu escitalopram administrat în doze de 10 mg sau 20 mg pe zi, au fost repartizați randomizat în grupul pentru continuarea tratamentului cu escitalopram în aceeași doză sau în grupul la care s-a administrat placebo, timp de până la 36 de săptămâni. În acest studiu, în timpul celor 36 de săptămâni, pacienții tratați în continuare cu escitalopram au avut o perioadă semnificativ mai mare până la apariția recidivei, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

Tulburare de anxietate socială

În cazul tulburărilor de anxietate socială, escitalopramul a fost eficace atât în trei studii cu durată scurtă (12 săptămâni), cât și într-un studiu cu o durată de 6 luni cu privire la prevenirea recăderilor. Într-un studiu de stabilire a dozei, cu durata de 24 săptămâni, a fost demonstrată eficacitatea dozelor de 5, 10 și 20 mg escitalopram.

Tulburare de anxietate generalizată

Escitalopramul în doze de 10 și 20 mg/zi a fost eficient în patru din patru studii controlate cu placebo.

În totalitatea datelor colectate din trei studii cu proiect similar comparând 421 pacienți tratați cu escitalopram și 419 pacienți cărora li s-a administrat placebo, 47,5%, respectiv 28,9% persoane au răspuns și 37,1%, respectiv 20,8% au prezentat recăderi. Efectul susținut a fost remarcat din săptămâna 1.

Menținerea eficacității dozei de escitalopram 20 mg pe zi a fost demonstrată în perioada cuprinsă între a 24-a până în a 76-a săptămână, într-un studiu randomizat, de menținere a eficacității la 373 pacienți care au răspuns în cursul primelor 12 săptămâni de tratament deschis.

Tulburare obsesiv-compulsivă

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, după 12 săptămâni, pacienții tratați cu escitalopram 20 mg pe zi au fost separați de cei la care s-a administrat placebo în funcție de scorul total Y-BOCS. După 24 săptămâni, atât pacienții tratați cu escitalopram 10 mg pe zi cât și cei tratați cu escitalopram 20 mg pe zi au avut rezultate superioare, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo.

Prevenirea recăderilor a fost demonstrată pentru dozele de escitalopram de 10 mg și 20 mg pe zi la pacienții care au răspuns la tratamentul cu escitalopram în cadrul unei perioade de studiu deschis cu durată de 16-săptămâni și care au fost incluși ulterior într-un studiu randomizat placebo-controlat, dublu-orb, cu durată de 24 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția este aproape completă și este independentă de ingestia de alimente. (Timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (valoarea medie a T_{max}) este de 4 ore după administrarea de doze repetate). Similar citalopramului racemic, biodisponibilitatea absolută a escitalopramului este de așteptat să fie de aproximativ 80%.

Distributie

Volumul aparent de distribuție ($V_{d,\beta}/F$) după administrare orală este de aproximativ 12 până la 26 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este sub 80% pentru escitalopram și principalii săi metaboliți.

Metabolizare

Escitalopramul este metabolizat la nivel hepatic în metaboliții escitalopram demetilat și escitalopram didemetilat. Ambii metaboliți sunt activi din punct de vedere farmacologic. Alternativ, azotul poate fi oxidat, formând metabolitul N-oxid. Atât substanța nemodificată cât și metaboliții se excretă parțial sub formă de glucuroconjugată. După administrarea de doze repetate, concentrațiile plasmatice medii ale metaboliților dimetil și di-dimetil reprezintă, de regulă, 28-31% respectiv <5% din concentrația plasmatică a escitalopramului.

Metabolizarea escitalopramului la metabolitul escitalopram demetil este mediată în principal prin intermediul CYP2C19. Este posibilă și o oarecare contribuție a enzimelor CYP3A4 și CYP2D6.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2\beta}$) după administrarea de doze repetate este de aproximativ 30 de ore, iar clearance-ul plasmatic oral (Cl_{oral}) este de aproximativ 0,6 l/min. Principalii metaboliți au un timp de înjumătățire semnificativ mai lung. Se presupune că escitalopramul și metaboliții principali sunt eliminați atât pe cale hepatică (metabolică), cât și pe cale renală, cea mai mare parte a dozei fiind excretată sub formă de metaboliți în urină.

Liniaritate

Farmacocinetica este liniară. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după aproximativ 1 săptămână. Concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru sunt de aproximativ 50 nmol/l (variază între 20 și 125 nmol/l) și sunt atinse după administrarea unei doze zilnice de 10 mg.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Escitalopramul pare să fie eliminat mai lent la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri. Expunerea sistemică (ASC) este cu aproximativ 50 % mai mare la vârstnici, comparativ cu voluntari tineri sănătoși (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (criteriile Child-Pugh A și B), timpul de înjumătățire plasmatică al escitalopramului a fost de aproximativ două ori mai mare și expunerea a fost cu aproximativ 60% mai mare decât la subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală redusă (Cl_{cr} 10-53 ml/min), pentru citalopramul racemic s-au observat valori mai mari ale timpului de înjumătățire plasmatică și o creștere ușoară a expunerii. Nu au fost studiate concentrațiile plasmatice ale metaboliților, dar acestea pot fi crescute (vezi pct. 4.2).

Polimorfism

S-a observat faptul că la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, concentrațiile plasmatice ale escitalopramului au fost de două ori mai mari decât cele observate la metabolizatorii rapizi. Nu au fost

observate modificări semnificative ale expunerii în cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Pentru escitalopram nu s-a efectuat o baterie convențională completă de studii preclinice, deoarece studiile toxicocinetice și toxicologice cu escitalopram și citalopram efectuate la șobolan au indicat profile similare. Ca urmare, informațiile obținute în cazul administrării de citalopram pot fi extrapolate la escitalopram.

În studiile toxicologice comparative efectuate la șobolani, escitalopramul și citalopramul au determinat toxicitate cardiacă, incluzând insuficiență cardiacă congestivă, după câteva săptămâni de tratament, atunci când s-au utilizat doze care au dus la toxicitate generală. Cardiotoxicitatea pare să se coreleze mai degrabă cu concentrațiile plasmatice maxime decât cu expunerea sistemică (ASC). Concentrațiile plasmatice maxime la o valoare fără reacții adverse au fost mai mari (de 8 ori) comparativ cu cele atinse în practica clinică, în timp ce valorile ASC pentru escitalopram a fost numai de 3-4 ori mai mari decât valorile obținute în practica clinică. Valorile ASC pentru enantiomerul S al citalopramului au fost de 6-7 ori mai mari decât cele atinse în cazul practicii clinice.

Aceste rezultate sunt probabil determinate de influența exagerată asupra aminelor biogene, adică sunt secundare efectelor farmacologice principale, rezultând efecte hemodinamice (reducere a fluxului coronarian) și ischemie. Totuși, mecanismul exact al cardiotoxicității la șobolan nu este clar. Experiența clinică cu citalopram și cea din studiile clinice cu escitalopram nu evidențiază că aceste rezultate au corelare clinică.

La șobolan, după tratamentul de lungă durată cu escitalopram și citalopram, s-a observat o creștere a conținutului de fosfolipide în unele țesuturi, de exemplu la nivelul plămânului, epididimului și ficatului. Modificările observate în epididim și ficat au fost observate la expuneri similare cu cele atinse la om. Efectul este reversibil după întreruperea tratamentului. Acumularea de fosfolipide (fosfolipidoză) a fost observată la animale în cazul utilizării mai multor medicamente cu caracter cationic amfifilic. Nu se știe dacă acest fenomen are relevanță semnificativă la om.

În studiile de toxicitate cu privire la dezvoltare efectuate la șobolan au fost observate efecte embriotoxice (reducere a greutateii fetușilor și întârziere reversibilă a osificării) la expuneri (exprimate prin ASC) care depășesc expunerile atinse în timpul utilizării clinice. Nu s-a observat o creștere a frecvenței malformațiilor congenitale. Un studiu efectuat pre-natal și post-natal a indicat o supraviețuire redusă în cursul perioadei de alăptare pentru expuneri (exprimate prin ASC) care depășesc expunerile atinse în cursul utilizării clinice.

Date provenite din studiile efectuate la animale arată că citalopramul induce o reducere a fertilității și a numărului de sarcini, reducere a numărului de nidații și anomalii ale spermatozoizilor la expuneri care depășesc expunerile atinse în cursul utilizării clinice la om.

Pentru escitalopram nu există date disponibile referitoare la aceste aspecte ale fertilității la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Hipromeloză (E464)

Talc (553b)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Film:

Hipromeloză (E464)

Macrogol
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PE-PVdC/Alu sau blistere din OPA-Al-PVC/Al conținând 14, 28, 30, 56, 98 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057,

Letonia

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15154/2023/01-12

15155/2023/01-12

15156/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023