

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Escitalopram Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține escitalopram 10 mg (sub formă de oxalat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, ovale, de aproximativ 7,8 x 5,3 – 8,2 x 5,7 mm, inscripționate cu "C4" pe o față și cu o linie mediană de rupere pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore.

Tratamentul tulburărilor de panică însoțite sau nu de agorafobie.

Tratamentul tulburărilor de anxietate socială (fobie socială).

Tratamentul tulburărilor de anxietate generalizată.

Tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Nu a fost demonstrată siguranța în cazul administrării unor doze zilnice mai mari de 20 mg.

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.

În general, sunt necesare 2-4 săptămâni pentru a se obține un răspuns antidepresiv. După ce simptomele dispar, este necesară continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru consolidarea răspunsului.

Tulburări de panică însoțite sau nu de agorafobie

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

Eficacitatea maximă se obține după aproximativ 3 luni. Tratamentul durează câteva luni.

Tulburări de anxietate socială

Doza uzuală este de 10 mg, o dată pe zi. În general, sunt necesare 2 - 4 săptămâni pentru a se obține ameliorarea simptomatologiei. 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 reprezintă o afecțiune cu evoluție cronică și se recomandă tratament timp de 12 săptămâni pentru consolidarea răspunsului. Tratamentul pe termen lung la cei care au răspuns la terapie a fost studiat timp de 6 luni și poate fi luat în considerare pentru fiecare pacient în parte, pentru a preveni recidivele; beneficiile tratamentului trebuie reevaluate la intervale regulate.

Tulburările de anxietate socială au o terminologie de diagnostic bine definită, a unei afecțiuni specifice, care nu trebuie confundată cu timiditatea exagerată. Farmacoterapia este indicată numai dacă tulburarea interferează semnificativ cu activitatea profesională și socială.

Nu a fost evaluată utilitatea acestui tratament comparativ cu terapia cognitiv-comportamentală. Farmacoterapia face parte din strategia terapeutică generală.

Tulburări de anxietate generalizată

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

Tratamentul pe termen lung al pacienților care au răspuns la terapie, în cadrul căreia s-a administrat o doză de 20 mg/zi, a fost studiat pentru o perioadă de cel puțin 6 luni. Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

Tulburări obsesiv-compulsive

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

Deoarece TOC (tulburare obsesiv-compulsivă) este o afecțiune cronică, pacienții trebuie tratați o perioadă suficientă, pentru a se asigura că nu mai prezintă simptome.

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

Pacienți vârstnici (cu vârsta >65 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).

La pacienții vârstnici nu s-a studiat eficacitatea Escitalopram Gemax Pharma în tulburările de anxietate socială.

Copii și adolescenți

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozelor. Se recomandă prudență la pacienții cu reducere severă a funcției renale (CL_{CR} mai mic de 30 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

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. La pacienții cu reducere severă a funcției hepatice se recomandă prudență și o atenție deosebită la ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Metabolizatori lenți ai CYP2C19

Pentru pacienții cunoscuți ca fiind metabolizatori lenți ai CYP2C19 se recomandă o doză inițială de 5 mg pe zi în timpul primelor 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 întrerupere observate la încetarea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. La încetarea tratamentului cu escitalopram, doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul de apariție a simptomelor asociate întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă apar simptome intolerabile în urma reducerii dozelor sau la întreruperea tratamentului, poate fi luată în considerare revenirea la dozele prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua reducerea dozelor, dar într-un ritm mai lent.

Mod de administrare

Escitalopram Gemax Pharma se administrează în doză zilnică unică și poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

Este contraindicat tratamentul concomitent cu inhibitorii neselectivi, ireversibili ai monoaminoxidazei (inhibitori ai MAO), din cauza riscului de sindrom serotoninergic, cu agitație, tremor, hipertermie, etc. (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată asocierea escitalopramului cu inhibitori reversibili ai MAO-A (de exemplu, moclobemid) sau cu linezolid, inhibitor neselectiv, reversibil al MAO, din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.5).

Administrarea de escitalopram este contraindicată la pacienții diagnosticați cu prelungirea intervalului QT sau la cei cu sindrom de QT prelungit congenital.

Este contraindicată administrarea concomitentă a escitalopramului cu medicamente care sunt cunoscute că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul clasei terapeutice a ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) sunt valabile următoarele atenționări și precauții speciale:

Copii și adolescenți

Escitalopram Gemax Pharma nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. În cadrul studiilor clinice s-au observat comportament de tip suicidar (tentativă de suicid și gânduri suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive comparativ cu cei tratați cu placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a administra tratamentul, pacientul trebuie să fie monitorizat cu atenție pentru observarea apariției simptomelor de suicid. În plus, la copii și adolescenți, nu sunt disponibile date referitoare la siguranța pe termen lung privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Anxietate paradoxală

Unii pacienți cu tulburări de panică pot prezenta accentuarea simptomelor de anxietate la începutul tratamentului cu antidepresive. Această reacție paradoxală se reduce, de obicei, în decurs de două săptămâni de tratament continuu. Se recomandă o doză inițială mică pentru a reduce probabilitatea de apariție a efectului anxiogen (vezi pct. 4.2).

Convulsii

Tratamentul cu escitalopram trebuie întrerupt dacă la un pacient apar convulsii pentru prima dată sau dacă există o creștere a frecvenței de apariție a convulsiilor (la pacienții diagnosticați anterior cu epilepsie). Administrarea de ISRS trebuie evitată la pacienții cu epilepsie nestabilizată, iar pacienții cu epilepsie controlată terapeutic trebuie monitorizați îndeaproape.

Manie

ISRS trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie. Tratamentul cu ISRS trebuie întrerupt la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

Diabet zaharat

Tratamentul cu un ISRS poate modifica controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat (hipoglicemie sau hiperglicemie). Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau de antidiabetice orale.

Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia este asociată cu un risc crescut de ideație suicidară, autoagresiune și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția unei remisii semnificative. Deoarece ameliorarea este posibil să nu apară în primele săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până când apare o astfel de ameliorare. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate crește în stadiile incipiente ale recuperării.

Alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie Escitalopram Gemax Pharma pot fi de asemenea asociate cu un risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot coexista cu tulburările depresive majore. Prin urmare, în cazul tratamentului pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie respectate aceleași precauții ca în cazul tratamentului pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai mare de ideație suicidară sau tentativă de suicid și trebuie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a unor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți cu afecțiuni psihice au arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive, comparativ cu placebo, la pacienții cu vârsta mai mică de 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și în special a celor cu grad mare de risc, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie atenționați cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații suicidare și modificări neobișnuite ale comportamentului și să solicite sfatului medicului imediat, dacă apar aceste simptome.

Acatizie/neliniște psihomotorie

Utilizarea de ISRS/IRSN a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată prin neliniște percepută subiectiv ca neplăcută sau supărătoare și necesitatea de mișcare, adeseori însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau de a sta liniștit. Cel mai probabil, această stare poate să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care prezintă aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Hiponatremie

În cursul utilizării ISRS s-a raportat rar hiponatremie, determinată probabil de secreția inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), care, în general, dispare la întreruperea tratamentului. Se recomandă prudență la pacienții care prezintă risc, cum sunt vârstnicii sau pacienții cu ciroză sau în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care pot determina hiponatremie.

Hemoragie

În cazul administrării ISRS au fost raportate cazuri de sângerări subcutanate anormale, cum sunt echimozele și purpura. ISRS/IRSN pot crește riscul de hemoragii postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8). Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează ISRS, în special în cazul utilizării

concomitente cu anticoagulante orale, cu medicamente cunoscute că influențează funcția plachetară (de exemplu: antipsihotice atipice și fenotiazine, majoritatea antidepressivelor triciclice, acid acetilsalicilic și medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ticlopidină și dipiridamol), precum și la pacienții cu tendință cunoscută la sângerare.

TEC (terapie electroconvulsivă)

Există experiență clinică limitată privind administrarea concomitentă a ISRS și TEC; de aceea, se recomandă prudență.

Sindromul serotoninergic

Se recomandă prudență dacă escitalopramul se administrează concomitent cu medicamente cu efecte serotoninergice, cum sunt triptanii (inclusiv sumatriptanul), opioidele (inclusiv tramadolul) și triptofanul.

În cazuri rare, sindromul serotoninergic a fost raportat la pacienții cărora li se administrează ISRS concomitent cu medicamente cu efecte serotoninergice. Apariția unei asocieri de simptome, cum sunt agitația, tremorul, miocloniile și hipertermia, poate indica dezvoltarea acestui sindrom. În cazul apariției acestuia, tratamentul cu ISRS și medicamente cu efecte serotoninergice trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul simptomatic.

Sunătoare

Utilizarea concomitentă a ISRS cu preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate determina creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5).

Simptome de întrerupere observate la încetarea tratamentului

Simptomele de întrerupere la oprirea tratamentului sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse observate la încetarea 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 întrerupere a tratamentului poate fi dependent de mai mulți factori care includ durata tratamentului, doza administrată și rata de reducere a dozelor. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt amețelă, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări de somn (incluzând 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, cu toate acestea, la unii pacienți, acestea pot fi severe ca intensitate.

Acestea apar, de obicei, în cursul primelor câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar au existat raportări foarte rare privind astfel de simptome la pacienții care au omis o doză în mod accidental. În general, aceste simptome sunt autolimitante și dispar de obicei în decurs de 2 săptămâni, deși la unele persoane pot persista (2-3 luni sau mai mult). Prin urmare, se recomandă ca la întreruperea tratamentului, doza de escitalopram să se reducă treptat pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de nevoile pacientului (vezi „Simptome de întrerupere observate la încetarea tratamentului”, pct. 4.2).

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncția sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

Boală cardiacă coronariană

Din cauza experienței clinice limitate, se recomandă prudență la pacienții cu boală cardiacă coronariană (vezi pct. 5.3).

Prelungirea intervalului QT

S-a constatat că escitalopramul determină prelungirea intervalului QT, dependent de doza administrată. Cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, incluzând torsada

vârfurilor, au fost raportate în perioada după punerea pe piață, predominant la pacienți de sex feminin cu hipopotasemie sau cu prelungire a intervalului QT preexistentă sau cu alte afecțiuni 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 cu insuficiență cardiacă decompensată.

Tulburările electrolitice, cum sunt hipopotasemia și hipomagneziemia, cresc riscul de aritmii maligne și trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu escitalopram.

Dacă sunt tratați pacienții cu afecțiune cardiacă stabilizată din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare efectuarea unei ECG înainte de începerea tratamentului.

Dacă pe parcursul tratamentului cu escitalopram apar semne de aritmie cardiacă, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuată o ECG.

Glaucom cu unghi închis

ISRS, inclusiv escitalopramul, pot influența dimensiunea pupilei, determinând midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a îngusta unghiul globului ocular, provocând creșterea presiunii intraoculare și apariția glaucomului cu unghi închis, în special la pacienții cu predispoziție. Prin urmare, escitalopramul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau cu antecedente de glaucom.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Asocieri contraindicate:

IMAO neselectivi, ireversibili

S-au raportat cazuri de reacții adverse grave la pacienții cărora li s-au administrat ISRS în asociere cu un inhibitor de monoaminoxidază (IMAO) neselectiv, ireversibil și la pacienții la care tratamentul cu IMAO a fost inițiat la scurt timp după întreruperea tratamentului cu ISRS (vezi pct. 4.3). În unele cazuri, pacienții au dezvoltat sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Este contraindicată administrarea escitalopramului în asociere cu IMAO neselectivi, ireversibili. Tratamentul cu escitalopram poate fi inițiat la 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Înainte de a începe tratamentul cu un IMAO neselectiv, ireversibil trebuie păstrat un interval de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu escitalopram.

Inhibitor MAO-A selectiv, reversibil (moclobemid)

Administrarea concomitentă a escitalopramului cu un inhibitor de MAO-A, cum este moclobemidul, este contraindicată din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.3). Dacă asocierea se dovedește necesară, tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă recomandată și monitorizarea clinică trebuie sporită.

Inhibitor MAO neselectiv, reversibil (linezolid)

Antibioticul linezolid este un inhibitor al MAO reversibil, neselectiv și nu trebuie administrat pacienților tratați cu escitalopram. Dacă asocierea se dovedește necesară, tratamentul trebuie administrat în doze minime și sub supraveghere medicală atentă (vezi pct. 4.3).

Inhibitor MAO-B selectiv, ireversibil (selegilină)

Este necesară prudență în cazul administrării concomitente cu selegilină (un inhibitor MAO-B ireversibil), din cauza riscului de a dezvolta sindrom serotoninergic. Dozele de selegilină de până la 10 mg/zi au fost administrate concomitent cu citalopram racemic în condiții de siguranță.

Prelungirea intervalului QT

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice și farmacodinamice pentru escitalopram administrat 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 a escitalopramului cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice din clasa IA și III, antipsihotice (de exemplu, derivați de fenotiazină, pimozidă, haloperidol), antidepresive triciclice, unele medicamente antimicrobiene (de exemplu, sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicină i.v., pentamidină, medicamente antimalarice, în special halofantrină), anumite antihistaminice (astemizol, hidroxizină, mizolastină).

Asocieri care necesită precauții pentru utilizare:

Medicamente serotoninergice

Administrarea concomitentă cu medicamente serotoninergice, de exemplu, opioide (inclusiv tramadol) și triptani (inclusiv sumatriptan) poate determina sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4).

Medicamente care scad pragul convulsivant

ISRS pot scădea pragul convulsivant. Se recomandă prudență la utilizarea concomitentă a altor medicamente care pot să scadă pragul convulsivant (de exemplu, antidepresivele (triciclice, ISRS), neurolepticele (fenotiazine, tioxantene și butirofenone), mefloquina, bupropionă și tramadolul).

Litiu, triptofan

Au fost raportate cazuri de creștere a efectelor în cazul administrării concomitente a ISRS cu litiu sau triptofan; prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a ISRS cu aceste medicamente.

Sunătoare

Administrarea concomitentă a ISRS cu preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

În cazul administrării concomitente a escitalopramului cu anticoagulante orale poate să apară modificarea efectului anticoagulant. La pacienții cărora li se administrează tratament cu anticoagulante orale trebuie monitorizată cu atenție coagularea la inițierea sau întreruperea tratamentului cu escitalopram (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește tendința de sângerare (vezi pct. 4.4)

Alcool

Nu sunt așteptate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice între escitalopram și alcool. Cu toate acestea, ca și în cazul altor medicamente psihotrope, nu se recomandă consumul de alcool.

Medicamente care induc hipopotasemie/hipomagneziemie

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de medicamente care induc hipopotasemie/hipomagneziemie, întrucât aceste dezechilibre cresc riscul de aritmii maligne (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Influența altor medicamente asupra farmacocineticii escitalopramului

Metabolizarea escitalopramului se face, în principal, prin intermediul CYP2C19. CYP3A4 și CYP2D6 pot contribui de asemenea la metabolizare, deși într-o măsură mai mică. Metabolizarea metabolitului principal, S-DCT (escitalopram demetilat) pare să fie parțial catalizată de către CYP2D6.

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

Administrarea concomitentă a escitalopramului cu cimetidină 400 mg de două ori pe zi (inhibitor enzimatic general, cu potență moderată) a dus la o creștere moderată (cu aproximativ 70%) a concentrațiilor plasmatice de escitalopram. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a escitalopramului cu cimetidina. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

Prin urmare, este necesară prudență în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP2C19 (de exemplu, omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamină, lansoprazol, ticlopidină) sau cimetidină. Pe baza monitorizării reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului concomitent poate fi necesară o reducere a dozelor de escitalopram (vezi pct. 4.4).

Efectul escitalopramului asupra farmacocineticii altor medicamente

Escitalopramul este un inhibitor al enzimei CYP2D6. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a escitalopramului cu medicamente care sunt metabolizate în principal de această enzimă și care au un indice terapeutic îngust, de exemplu, flecainidă, propafenonă și metoprolol (când sunt utilizate în tratamentul insuficienței cardiace) sau cu unele medicamente care acționează la nivelul SNC și sunt metabolizate în principal de CYP2D6, de exemplu, antidepresive, cum sunt desipramina, clomipramina și nortriptilina sau antipsihotice, cum sunt risperidona, tioridazina și haloperidolul. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

Administrarea concomitentă cu desipramină sau metoprolol a determinat în ambele cazuri dublarea concentrațiilor plasmatice ale celor două substraturi ale CYP2D6.

De asemenea, studiile *in vitro* au demonstrat că escitalopramul poate determina o inhibare slabă a CYP2C19. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP2C19.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru escitalopram sunt disponibile numai date clinice limitate privind sarcinile expuse. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Escitalopram Gemax Pharma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Nou-născuții trebuie supravegheați dacă mama continuă să utilizeze Escitalopram Gemax Pharma în ultima perioadă de sarcină, în special în trimestrul al treilea. Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului în timpul sarcinii.

După administrarea ISRS/IRSN la femeile gravide în ultima perioadă de sarcină pot apărea următoarele simptome la nou-născut: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate termică, dificultăți de hrănire, vărsături, hipoglicemie, hipertonie musculară, hipotonie musculară, hiperreflexie, tremor, agitație, iritabilitate, letargie, plâns prelungit, somnolență și tulburări de somn. Aceste simptome pot fi cauzate fie de efectele serotoninergice, fie fac parte din simptomele de întrerupere a tratamentului. În majoritatea cazurilor, complicațiile survin imediat sau la scurt timp (<24 ore) după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat că utilizarea de ISRS în sarcină, în special în ultima perioadă de sarcină, poate crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut (HPPN). Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini.

În populația generală apar 1 până la 2 cazuri de HPPN la 1000 de sarcini.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragii post-partum după expunerea la ISRS/IRSN cu o lună înainte de naștere (vezi pct. 4.4, 4.8).

Alăptarea

Este de așteptat ca escitalopramul să se excrete în laptele matern.
În consecință, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Date obținute la animale au evidențiat faptul că escitalopramul 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 dovedit că escitalopramul nu influențează capacitatea intelectuală sau performanțele psihomotorii, orice medicament psihoactiv poate afecta capacitatea de luare a deciziilor sau îndemânarea. Pacienții trebuie atenționați cu privire la riscul potențial de a le fi influențată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt 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 cadrul studiilor clinice controlate cu placebo, fie ca evenimente spontane după punerea pe piață a medicamentului, sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt luate 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	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 de nutriție	Frecvente	Scădere a apetitului alimentar, creștere a apetitului alimentar, creștere în greutate
	Mai puțin frecvente	Scădere în greutate
	Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie, anorexie ¹
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, neliniște, vise anormale, scădere a libidoului Femei: anorgasmie
	Mai puțin frecvente	Bruxism, agitație, nervozitate, atac de panică, stare de confuzie
	Rare	Agresivitate, depersonalizare, halucinații
	Cu frecvență necunoscută	Episod maniacal, ideatie suicidară, comportament suicidar ²
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee

	Frecvente	Insomnie, somnolență, amețeală, parestezie, tremor
	Mai puțin frecvente	Tulburări ale gustului, tulburări de somn, sincopă
	Rare	Sindrom serotoninergic
	Cu frecvență necunoscută	Diskinezie, tulburări de mișcare, convulsii, agitație 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	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, aritmie ventriculară, incluzând torsada vârfurilor
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Sinuzită, căscat
	Mai puțin frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree, constipație, vărsături, xerostomie
	Mai puțin frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (inclusiv hemoragii rectale)
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Transpirații abundente
	Mai puțin frecvente	Urticarie, alopecie, erupții cutanate, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Echimoze, 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: tulburări de ejaculare, impotență
	Mai puțin frecvente	Femei: metroragie, menoragie
	Cu frecvență necunoscută	Galactoree Bărbați: priapism Hemoragie postpartum ³
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate, febră
	Mai puțin frecvente	Edem

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

² Cazuri de ideeație suicidală și de comportament suicidal au fost raportate în timpul tratamentului cu escitalopram sau la scurt timp după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

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

Prelungire a intervalului QT

În perioada după punerea pe piață au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor, predominant la pacienții de sex feminin cu hipopotasemie sau cu prelungirea intervalului QT preexistentă sau alte afecțiuni 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 (antidepresive triciclice). Mecanismul care determină acest risc este necunoscut.

Simptome de întrerupere observate la încetarea tratamentului

În general, încetarea tratamentului cu ISRS/IRSN (în special când se face brusc) duce la apariția simptomelor de întrerupere a tratamentului. Reacțiile cele mai frecvent raportate sunt: amețală, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări de somn (incluzând insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și sunt autolimitante; totuși, la unii pacienți, acestea pot fi severe și/sau prelungite. Prin urmare, atunci când tratamentul cu escitalopram nu mai este necesar, se recomandă ca întreruperea să se efectueze prin reducerea treptată a dozelor (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 supradozajul cu alte medicamente administrate concomitent. În majoritatea cazurilor, au fost raportate simptome ușoare sau niciun simptom. Au fost raportate rar cazuri letale de supradozaj cu escitalopram administrat în monoterapie; în majoritatea cazurilor a fost implicat supradozajul cu medicamente administrate concomitent. Dozajele de escitalopram cuprinse între 400 și 800 mg au fost administrate în monoterapie fără apariția simptomelor severe.

Simptome

Simptomele observate în cazurile de supradozaj raportate cu escitalopram includ simptome legate în principal de sistemul nervos central (variind de la amețală, tremor și agitație la cazuri rare de sindrom serotoninergic, convulsii și comă), de tractul gastro-intestinal (greață/vărsături) și de aparatul cardiovascular (hipotensiune arterială, tahicardie, prelungire a intervalului QT și aritmie) și de dezechilibrul balanței hidroelectrolitice (hipokaliemie, hiponatremie).

Abordare terapeutică

Nu există un antidot specific. Se instituie și se menține permeabilitatea căilor respiratorii, se asigură o oxigenare adecvată și se susține funcția respiratorie. Trebuie luate în considerare lavajul gastric și utilizarea de cărbune activat. Lavajul gastric trebuie efectuat cât mai curând posibil după ingestia orală a medicamentului. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri generale simptomatice și de susținere.

În caz de supradozaj, este recomandată monitorizarea ECG la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă/bradiaritmie, la pacienții care utilizează concomitent medicamente ce prelungesc intervalul QT sau la pacienții cu tulburări de metabolism, de exemplu, 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 ridicată pentru situsurile principale de legare. Se leagă, de asemenea, la nivelul situsul alosteric al transportatorului de serotonină, cu o afinitate de 1 000 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 α_1 -, α_2 -, β -adrenergici, receptorii histaminergici H₁, colinergici muscarinici, benzodiazepinici și opioizi.

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

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu dublu orb, controlat cu placebo, care a implicat monitorizarea ECG, efectuat la subiecți sănătoși, modificarea valorii intervalului QT față de valoarea inițială (corecție Fridericia) a fost de 4,3 ms (ÎÎ 90%: 2,2; 6,4) în cazul administrării unei doze de 10 mg/zi și de 10,7 ms (ÎÎ 90%: 8,6; 12,8) în cazul administrării unei doze mai mari decât cea terapeutică, de 30 mg/zi (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

Eficacitate și siguranță clinică

Episoade depresive majore

Escitalopramul s-a dovedit a fi eficace în tratamentul acut al episoadelor depresive majore în trei din patru studii dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată scurtă (8 săptămâni). Într-un studiu privind prevenirea recăderilor, de lungă durată, 274 de pacienți care au răspuns în timpul fazei inițiale ale studiului deschis, cu durata de 8 săptămâni, la tratamentul cu escitalopram administrat în doze de 10 sau 20 mg/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, pacienții cărora li s-a administrat în continuare escitalopram au avut o perioadă semnificativ mai mare până la apariția recidivelor în următoarele 36 de săptămâni, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Tulburări de anxietate socială

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

Tulburări de anxietate generalizată

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

În datele cumulate din trei studii cu protocol similar, care au inclus 421 pacienți tratați cu escitalopram și 419 pacienți cărora li s-a administrat placebo, 47,5%, respectiv 28,9% persoane au răspuns la tratament și 37,1%, respectiv 20,8% au prezentat recăderi. Efectul susținut a fost observat din săptămâna 1.

Menținerea eficacității dozei de 20 mg/zi de escitalopram a fost demonstrată în cadrul unui studiu randomizat cu privire la menținerea eficacității, care s-a desfășurat pe o perioadă de 24 până la 76 săptămâni, care a inclus 373 de pacienți care au răspuns în cursul primelor 12 săptămâni de tratament deschis.

Tulburări obsesiv-compulsive

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția este aproape completă și independentă de aportul alimentar. (Timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (valoarea medie a T_{max}) este de 4 ore după administrarea de doze repetate). Ca și în cazul citalopramului racemic, biodisponibilitatea absolută a escitalopramului se estimează să fie de aproximativ 80%.

Distribuție

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

Metabolizare

Escitalopramul este metabolizat la nivel hepatic în metaboliții demetilat și di-demetilat. Ambii sunt activi din punct de vedere farmacologic. Alternativ, azotul poate fi oxidat, formând metabolitul N-oxid. Atât substanța activă nemodificată, cât și metaboliții sunt excretați parțial sub formă de glucuroconjuzați. După administrarea de doze repetate, concentrațiile medii ale metaboliților demetil și di-demetil reprezintă, de regulă, 28-31%, respectiv, <5% din concentrația escitalopramului. Metabolizarea escitalopramului la metabolitul demetilat este mediată în principal prin intermediul CYP2C19. Este posibilă 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 ore, iar clearance-ul plasmatic după administrarea orală (Cl_{oral}) este de aproximativ 0,6 l/minut. Metaboliții principali au un timp de înjumătățire plasmatică semnificativ mai lung. Se consideră că escitalopramul și metaboliții principali se elimină atât pe cale hepatică (prin metabolizare), cât și pe cale renală, cea mai mare parte din doză fiind excretată sub formă de metaboliți în urină.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica este liniară. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în aproximativ 1 săptămână. Concentrațiile plasmatice medii la starea de echilibru de aproximativ 50 nmol/l (cu un interval de la 20 la 125 nmol/l) sunt obținute după administrarea unei doze zilnice de 10 mg.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Escitalopramul pare că se elimină mai lent la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții tineri. Expunerea sistemică (ASC) este cu aproximativ 50% mai mare la vârstnici față de voluntarii tineri sănătoși (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

Pentru citalopramul racemic s-au observat valori mai mari ale timpului de înjumătățire plasmatică și o ușoară creștere a expunerii la pacienții cu funcție renală redusă (CL_{cr} 10-53 ml/minut). Concentrațiile plasmatice ale metabolizilor nu au fost studiate, dar acestea pot fi crescute (vezi pct. 4.2).

Polimorfism

S-a observat că la metabolizatorii lenți ai CYP2C19 concentrațiile plasmatice ale escitalopramului au fost de două ori mai mari decât la metabolizatorii rapizi. Nu au fost observate modificări semnificative ale expunerii în cazul metabolizatorilor lenți ai 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 de extrapolare toxicocinetice și toxicologice cu escitalopram și citalopram efectuate la șobolan au indicat profile similare. Prin urmare, toate informațiile obținute în cazul administrării de citalopram pot fi extrapolate la escitalopram.

În studiile toxicologice comparative efectuate la șobolan, 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 efecte adverse au fost mai mari (de 8 ori) comparativ cu cele atinse în practica clinică, în timp ce valorile ASC pentru escitalopram au fost numai de 3-4 ori mai mari comparativ cu valorile expunerii obținute în practica clinică. Valorile ASC pentru enantiomerul S al citalopramului au fost de 6 până la 7 ori mai mari decât cele atinse în practica clinică. Rezultatele sunt legate, probabil, de influența exagerată asupra aminelor biogene, adică sunt secundare efectelor farmacologice principale, rezultând efecte hemodinamice (reducere a fluxului coronarian) și ischemie. Cu toate acestea, mecanismul exact al cardiotoxicității la șobolan nu este clar. Experiența clinică cu citalopram și experiența din studiile clinice cu escitalopram nu evidențiază că aceste rezultate au corelare clinică.

La șobolan, după perioade mai lungi de tratament 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 la nivelul epididimului și ficatului au fost observate la expuneri similare celor obținute la om. Efectul este reversibil după încetarea tratamentului. Acumularea de fosfolipide (fosfolipidoză) a fost observată la animale în cazul administrării mai multor medicamente cu caracter cationic amfifilic. Nu se cunoaște dacă acest fenomen are relevanță semnificativă la om.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la șobolan, au fost observate efecte embriotoxice (reducere a greutateii fetale 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. Un studiu efectuat prenatal și postnatal a indicat o supraviețuire redusă în timpul perioadei de alăptare pentru expuneri, exprimate prin ASC, care depășesc expunerile atinse în cursul utilizării clinice.

Date obținute la animale au arătat că citalopramul induce o reducere a indicelui de fertilitate și a numărului de sarcini, reducerea numărului de nidații și anomalii ale spermatozoizilor la expuneri care depășesc cu mult expunerile atinse în cursul utilizării la om.

Nu sunt disponibile date la animale pentru escitalopram referitoare la aceste aspecte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Talc

Macrogol (PEG-400)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din PVdC-PVC/Al, cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praga 1

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15246/2023/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024