

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Escitasan 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Escitasan 10 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Excipienți cu efect cunoscut

Un comprimat filmat conține 0,85 mg sodiu

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Escitasan 10 mg: comprimate filmate ovale (8,1 x 5,6 mm), albe cu o linie mediană pe una din fețe. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor depresive majore
Tratamentul tulburării de panică însoțite sau nu de 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

Nu a fost demonstrată siguranța 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 maxim 20 mg pe zi.

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

Tulburarea de panică însoțită sau nu de agorafobie

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

Eficacitatea maximă se obține după aproximativ 3 luni. Tratamentul durează mai multe luni.

Tulburarea de anxietate socială

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

Tulburarea de anxietate socială este o afecțiune cu evoluție cronică și se recomandă tratament cu durată de 12 săptămâni, pentru consolidarea răspunsului. La pacienții care au răspuns la tratament, a fost studiată terapia de lungă durată, timp de 6 luni; această terapie poate fi luată în considerare pentru prevenirea recidivelor, pentru fiecare caz în parte. Beneficiile tratamentului trebuie reevaluate la intervale regulate.

Tulburarea de anxietate socială este o terminologie de diagnostic bine definită a unei afecțiuni specifice, care nu trebuie confundată cu o atitudine excesiv de rezervată. Farmacoterapia este indicată doar în cazurile în care afecțiunea influențează în mod semnificativ activitatea profesională și socială.

Nu a fost evaluată utilitatea acestui tratament comparativ cu terapia comportamentală cognitivă. 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 până la maxim 20 mg pe zi.

Tratamentul de lungă durată al celor care au răspuns la terapie a fost studiat cel puțin 6 luni la pacienții cărora li s-au administrat 20 mg pe zi. Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

Tulburarea 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 maxim 20 mg pe zi.

Deoarece TOC (tulburarea obsesiv-compulsivă) este o afecțiune cronică, pacienții trebuie să fie tratați o perioadă suficientă, pentru a asigura dispariția simptomelor.

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

Persoane vârstnice (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 Escitasan în tulburarea de anxietate socială.

Copii și adolescenți (<18 ani)

Escitasan nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani), datorită datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozelor. Se recomandă precauție în cazul utilizării la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{Cr} sub 30 ml/min) (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 insuficiență hepatică severă se recomandă precauție și o atenție deosebită la stabilirea treptată a dozei (vezi pct. 5.2).

Metabolizatori lenti prin intermediul CYP2C19

În cazul pacienților cunoscuți că sunt metabolizatori lenti prin intermediul CYP2C19, se recomandă o doză inițială de 5 mg pe zi în decursul 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 oprirea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. La oprirea tratamentului cu escitalopram, doza trebuie redusă treptat pe o perioadă de una sau două săptămâni, pentru a evita posibilele reacții asociate întreruperii tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă după reducerea dozelor sau după întreruperea tratamentului apar simptome greu de tolerat, poate fi luată în considerare revenirea la dozele administrate anterior. Ulterior, medicul poate continua reducerea dozelor, dar într-un ritm mai lent.

Mod de administrare

Escitasan se administrează în doză zilnică unică și poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la escitalopram sau la oricare dintre excipienți.

Este contraindicat tratamentul concomitent cu inhibitorii neselectivi, ireversibili ai monoaminoxidazei (inhibitori-MAO), datorită riscului sindromului serotoninergic cu agitație, tremor, hipertermie etc. (vezi pct. 4.5).

Asocierea de escitalopram cu inhibitori reversibili ai MAO-A (de exemplu moclobemidă) sau cu inhibitori neselectivi reversibili ai MAO - linezolid este contraindicată, datorită riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct.4.5).

Escitalopramul este contraindicat la pacienții cunoscuți cu interval QT prelungit sau cu sindrom de QT prelungit congenital.

Escitalopramul este contraindicat în asociere cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare

În cazul administrării medicamentelor din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt valabile următoarele atenționări și trebuie luate următoarele precauții speciale:

Copii și adolescenți

Escitasan nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Comportamentele suicidare (tentative de suicid și gânduri suicidare) și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie) au fost observate mai frecvent în cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți tratați cu antidepresive, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia decizia de a administra acest tratament, pacientul trebuie să fie atent

monitorizat pentru observarea apariției simptomelor suicidare. În plus, la copii și adolescenți, lipsesc 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. De regulă, această reacție paradoxală se diminuează în decurs de două săptămâni de tratament continuu. Se recomandă o doză inițială mică pentru a reduce probabilitatea apariției unui efect anxiogen (vezi pct. 4.2).

Convulsii

Administrarea escitalopramului trebuie întreruptă dacă la un pacient apar pentru prima dată convulsii sau dacă se înregistrează o creștere a frecvenței de apariție a convulsiilor (la pacienții la care a fost stabilit diagnosticul de epilepsie). La pacienții cu epilepsie nestabilizată terapeutic trebuie evitate medicamentele ISRS, iar pacienții cu epilepsie controlată terapeutic trebuie supravegheați cu atenție.

Manie

ISRS trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu antecedente de manie/hipomanie. Administrarea acestor medicamente trebuie întreruptă la oricare pacient care intră în faza maniacală .

Diabet zaharat

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

Suicid/ideeție suicidară

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideeție suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dacă fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele câteva săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Există și alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie escitalopram și care se pot și ele asocia cu un risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot coexista cu tulburări depresive majore. Tratamentul pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie să respecte aceleași precauții ca în cazul pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid, sau cei cu manifestări semnificative de ideeție suicidară anterioare inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideeție suicidară sau tentativă de suicid și trebuie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice placebo controlate efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor.

Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideeții cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Acatisie/ neliniște psihomotorie

Utilizarea de ISRS/INSRS a fost asociată cu apariția acatisiei, caracterizată prin stare de neliniște neplăcută sau deranjantă și necesitatea de mișcare, deseori însoțită de incapacitatea de a sta jos sau de a sta

nemișcat. Acestea se pot produce mai ales în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi nocivă.

Hiponatremie

În cursul utilizării ISRS s-a raportat rar hiponatremie, datorată probabil secreției inadecvate de hormon antidiuretic (ADH); în general, hiponatremia a dispărut la întreruperea tratamentului. Se recomandă precauții la pacienții cu acest risc, cum sunt vârstnicii, pacienții cu ciroză sau pacienții dacă sunt asociate cu medicamente care pot determina hiponatremie.

Hemoragii

În cursul tratamentului cu ISRS au fost raportate cazuri de sângerări subcutanate anormale, cum sunt echimoze și purpură. ISRS/ISRN pot crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8). Se recomandă precauții la pacienții care utilizează ISRS, în special dacă utilizează concomitent anticoagulante orale, medicamente care sunt cunoscute că afectează funcția plachetară [de exemplu: medicamentele antipsihotice atipice și fenotiazinele, majoritatea medicamentelor antidepressiv triciclice, acidul acetilsalicilic și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), ticlopidina și dipiridamolul] și la pacienții cu tendință cunoscută de sângerare.

TEC (terapie electroconvulsivă)

Există date clinice limitate privind utilizarea concomitentă a ISRS și TEC, de aceea se recomandă precauție în aceste cazuri.

Sindromul serotoninergic

Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de escitalopram cu medicamente cu efecte serotoninergice, cum sunt sumatriptan sau alți triptani, tramadol și triptofan.

În cazuri rare, sindromul serotoninergic a fost raportat la pacienți care au utilizat ISRS concomitent cu medicamente serotoninergice. Apariția unei asocieri de simptome, cum sunt agitație, tremor, mioclonii și hipertermie poate indica dezvoltarea sindromului serotoninergic. În cazul în care apare această simptomatologie, tratamentul cu ISRS și medicamente serotoninergice trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament simptomatic.

Sunătoare

Utilizarea concomitentă de ISRS și medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare (denumită și *Hypericum perforatum*), poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.5).

Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

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

Riscul apariției simptomelor de întrerupere poate depinde de câțiva factori, incluzând durata terapiei, doza administrată și ritmul de reducere a dozelor. Reacțiile cel mai frecvent raportate au fost: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări ale somnului (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 simptome sunt de intensitate ușoară până la moderată, deși, la unii pacienți pot fi severe ca intensitate.

De regulă, aceste simptome apar în cursul primelor câteva zile după 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 autolimitate și dispar în decurs de 2 săptămâni deși, la unele persoane, se pot prelungi (2-3 luni sau mai mult). Ca urmare, se recomandă ca la oprirea tratamentului, doza de escitalopram să se reducă treptat, pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesarul pacientului (vezi „Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului”, pct. 4.2).

Boală coronariană cardiacă

Datorită experienței clinice limitate, se recomandă precauții la pacienții cu boală coronariană cardiacă (vezi pct. 5.3.).

Prelungirea intervalului QT

S-a constatat că escitalopram determină în funcție de doză prelungirea intervalului QT. În perioada de după punerea pe piață s-a raportat apariția unor cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară inclusiv torsade vârfurilor, la pacienți, în special pacienții de sex feminin, cu hipopotasemie, sau cu alungirea preexistentă a intervalului QT sau cu alte boli cardiace (vezi pct. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 și 5.1)

Se recomandă precauție la pacienții cu bradicardie semnificativă, infarct miocardic acut recent sau cu insuficiență cardiacă decompensată.

Tulburări electrolitice precum hipopotasemia, hipomagneziemia trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu escitalopram, deoarece acestea cresc riscul de apariție a aritmiilor maligne.

La pacienții cu boală cardiacă stabilă se recomandă efectuarea unei noi ECG înaintea începerii tratamentului cu escitalopram.

Dacă în timpul tratamentului cu escitalopram apar semnele unei aritmii cardiace, acesta trebuie întrerupt și efectuată o ECG.

Glaucom cu unghi îngust

Medicamentele din clasa ISRS, incluzând escitalopram, pot avea un efect asupra diametrului pupilei, rezultând midriază. Acest efect de inducere a midriazei poate determina îngustarea unghiului ocular, rezultând creșterea presiunii intraoculare și glaucom cu unghi îngust, în special la pacienții cu predispoziție pentru această patologie. Ca urmare, escitalopramul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust sau cu antecedente de glaucom.

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 disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

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

Asocieri contraindicate

IMAO neselectivi ireversibili

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

Este contraindicată asocierea escitalopramului cu IMAO neselectivi ireversibili. Tratamentul cu escitalopram poate fi început la 14 zile după încetarea tratamentului cu un IMAO ireversibil. Este necesară o perioadă de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu escitalopram, înainte de a începe tratamentul cu un IMAO neselectiv, ireversibil.

IMAO-A reversibil, selectiv (moclobemidă)

Asocierea escitalopramului cu un IMAO-A, cum este moclobemida, este contraindicată, datorită riscului apariției sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.3). Dacă o astfel de asociere se dovedește a fi necesară, tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă recomandată și sub supraveghere clinică atentă.

Inhibitor MAO neselectiv, reversibil (linezolid)

Antibioticul linezolid este un inhibitor MAO reversibil, neselectiv și nu trebuie administrat pacienților tratați cu escitalopram. Dacă se demonstrează că asocierea este absolut necesară, trebuie utilizate doze minime și sub monitorizare clinică atentă (vezi pct. 4.3)

Inhibitor MAO-B selectiv, ireversibil (selegilină)

Asocierea cu selegilină (un IMAO-B ireversibil) necesită precauții datorită riscului dezvoltării sindromului serotoninergic. Dozele de selegilină de până la 10 mg pe zi au fost administrate concomitent în siguranță cu citalopramul racemic.

Prelungirea intervalului QT

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică și farmacodinamie pentru escitalopram administrat în asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT precum antiaritmicele din clasa IA și III, antipsihotice (de exemplu derivații fenotiazinici, pimozida, haloperidol), antidepresive triciclice, anumite medicamente antimicrobiene (de exemplu sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicină IV, pentamidină, medicamentele antimalarice, în special halofantrină), anumite antihistaminice (astemizol, mizolastină).

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Medicamente serotoninergice

Administrarea concomitentă cu medicamente serotoninergice (de exemplu tramadol, sumatriptan și alți triptani) poate determina sindrom serotoninergic.

Medicamente care scad pragul convulsivant

ISRS pot să determine scăderea pragului convulsivant. Sunt necesare precauții la utilizarea concomitentă a altor medicamente care pot să determine scăderea pragului convulsivant [de exemplu antidepresivele (triciclice, ISRS), neurolepticele (fenotiazine, tioxantene și butirofenone), mefloquina, bupropiona și tramadolul].

Litiu, triptofan

S-a raportat intensificarea efectelor în cazul utilizării concomitente a ISRS cu litiu sau triptofan; ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a ISRS cu aceste medicamente.

Sunătoare

Utilizarea concomitentă a ISRS cu medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate duce la creșterea incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

În cazul utilizării concomitente de escitalopram cu anticoagulante orale poate să apară modificarea efectului anticoagulant. La pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie monitorizată cu atenție coagularea sanguină, la inițierea sau întreruperea tratamentului cu escitalopram (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește tendința de sângerare (vezi pct. 4.4)

Alcool etilic

Nu este de așteptat nicio interacțiune farmacodinamică sau farmacocinetică între escitalopram și alcoolul etilic. Totuși, similar celorlalte medicamente cu efecte psihotrope, în cursul tratamentului cu escitalopram nu este recomandabil consumul de alcool etilic.

Medicamente care induc hipopotasemie / hipomagneziemie

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de medicamente care induc hipopotasemie / hipomagneziemie deoarece aceste condiții 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. În măsură mai mică, pot contribui și CYP3A4 și CYP2D6. Metabolizarea metabolitului principal, S-DCT (escitalopram dimetilat) pare să fie catalizată parțial de CYP2D6.

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

Administrarea concomitentă de escitalopram cu cimetidină 400 mg de două ori pe zi (inhibitor enzimatic general cu potență moderată) duce la o creștere moderată (cu aproximativ 70%) a concentrației plasmatice de escitalopram. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de escitalopram și cimetidina. Poate fi necesară ajustarea dozei .

Ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul utilizării concomitente cu inhibitori CYP2C19 (de exemplu omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamină, lansoprazol, ticlopidină) sau cimetidină. Pe baza monitorizării reacțiilor adverse apărute în cazul tratamentului concomitent, poate fi necesară o reducere a dozelor de escitalopram.

Efectul escitalopramului asupra farmacocineticii altor medicamente

Escitalopramul este un inhibitor al enzimei CYP2D6. Se recomandă precauții în cazul administrării concomitente de escitalopram cu medicamente a căror metabolizare este mediată în special de această enzimă și care au un indice terapeutic îngust, de exemplu flecainida, propafenona și metoprololul (atunci 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 medicamente antidepresive, cum sunt desipramină, clomipramină și nortriptilină sau antipsihotice, cum sunt risperidona, tioridazina și haloperidolul. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

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

Studiile *in vitro* au demonstrat că escitalopramul poate determina, de asemenea, o ușoară inhibare a CYP2C19. Se recomandă precauții în cazul administrării concomitente cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP2C19.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru escitalopram sunt disponibile date clinice limitate privind expunerea în timpul sarcinii.

Studiile la animale au demonstrat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct.5.3.).

Escitalopramul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu terapeutic.

Nou-născuții trebuie ținuti sub observație, dacă mama a continuat să utilizeze escitalopram în ultima perioadă a sarcinii, în special în trimestrul al treilea. În timpul sarcinii, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului.

În cazul administrării de ISRS/INRS femeilor gravide, în ultima perioadă de sarcină, s-au raportat următoarele simptome la nou-născut: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii, dificultăți la hrănire, vărsături, hipoglicemie, hipertonie musculară, hipotonie musculară, accentuarea reflexelor, tremor, agitație, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți la adormire. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectul serotoninergic, fie de simptomele de întrerupere a tratamentului. În majoritatea cazurilor, complicațiile survin imediat sau curând (<24 ore) după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, în special în ultima perioadă a sarcinii, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii pulmonare persistente la nou-născuți (HTPPN). Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală incidența a fost de 1 până la 2 cazuri de HTPPN la 1000 de sarcini.

Datele observaționale indică un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragie postpartum în urma expunerii la ISRS/IRSN în luna premergătoare nașterii (vezi pct. 4.4, 4.8).

Alăptarea

La om, este de așteptat ca escitalopramul să fie excretat în lapte. În consecință, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Datele provenite din studiile efectuate la animale au evidențiat faptul că escitalopramul poate afecta calitatea spermei (vezi punctul 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 nu s-a dovedit că escitalopramul influențează capacitățile intelectuale sau performanțele psihomotorii, orice medicament psihoactiv poate influența capacitatea de luare a deciziilor sau îndemânările.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul potențial de influențare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt mai frecvente în prima sau în a doua săptămână de tratament și, de regulă, scad în intensitate și frecvență pe parcursul continuării tratamentului.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse necunoscute pentru ISRS și raportate, de asemenea, pentru escitalopram fie în cadrul studiilor clinice controlate, fie ca evenimente adverse raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului, sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt cele din studiile clinice; acestea nu sunt corectate cu placebo. Frecvențele sunt definite astfel: 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 ($\leq 1/10000$), sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Secreție inadecvată de ADH
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului alimentar, creșterea apetitului alimentar, creștere ponderală
	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală
	Cu frecvență necunoscută	Hiponatremie, anorexie ²
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, neliniște, vise anormale Femei și bărbați: scăderea libidoului Femei: anorgasmie
	Mai puțin frecvente	Bruxism, agitație, nervozitate, atac de panică, stare de confuzie
	Rare	Agresivitate, depersonalizare, halucinații
	Cu frecvență necunoscută	Episod maniacal, ideeație suicidală, comportament suicidal ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Insomnie, somnolență, amețeli, parestezii, tremor
	Mai puțin frecvente	Disgeuzie, tulburări de somn, sincopă
	Rare	Sindrom serotoninergic
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări de mișcare, convulsii, neliniște psihomotorie/acatisie ²
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	Prelungirea intervalului QT Aritmie ventriculară incluzând torsada vârfurilor
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Sinuzită, cășcat
	Mai puțin frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree, constipație, vărsături, xerostomie
	Mai puțin frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (incluzând hemoragii rectale)
Tulburări hepato-biliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hipersudorație
	Mai puțin frecvente	Urticarie, alopecie, erupții cutanate tranzitorii, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Echimoze, angioedem
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos	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*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate, pirexie
	Mai puțin frecvente	Edeme

¹⁾ În timpul sau la scurt timp după întreruperea tratamentului cu escitalopram, s-au raportat cazuri de ideeație suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.4).

²⁾ Aceste reacții adverse au fost raportate pentru clasa terapeutică a ISRS

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

Efecte de clasă

Studiile epidemiologice, desfășurate în majoritatea lor la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, arată o creștere a riscului de apariție a fracturilor la pacienții tratați cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepressivul triciclic (ATC). Mecanismul care conduce la acest risc este necunoscut.

Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

De regulă, oprirea tratamentului cu ISRS/INRS (în special atunci când se efectuează brusc) duce la apariția simptomelor de întrerupere. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări ale somnului (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, dar la unii pacienți pot fi mai severe și/sau cu durată mai lungă. Ca urmare, în cazul în care tratamentul cu escitalopram nu mai este necesar, întreruperea trebuie efectuată gradat prin scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Prelungirea intervalului QT

În perioada de după punerea pe piață, s-a raporta apariția unor cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor, în special la pacienții 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).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii 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 cu alte medicamente administrate concomitent. În majoritatea cazurilor, au fost raportate simptome ușoare sau chiar nu au existat simptome. Au fost rar raportate cazuri letale de supradozaj cu escitalopram administrat în monoterapie; în majoritatea cazurilor au fost implicate supradozaje 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 raportate în caz de supradozaj cu escitalopram includ simptome legate în principal de sistemul nervos central (variind de la amețeli, tremor și agitație, la cazuri rare de sindrom serotoninergic, convulsii și comă), de tractul gastro-intestinal (greață/vărsături), de aparatul cardiovascular (hipotensiune arterială, tahicardie, prelungire a intervalului QT și aritmie) și la nivelul balanței hidroelectrolitice (hipokaliemie, hiponatremie).

Tratament

Nu există antidot specific. Se recomandă asigurarea permeabilității căilor respiratorii, asigurarea 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 cu escitalopram la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă/bradiaritmii, care utilizează concomitent medicamente care prelungesc intervalul QT, sau la pacienți cu tulburări metabolice, de exemplu insuficiență hepatică, se recomandă monitorizarea ECG.

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 și la situsul alosteric al transportatorului serotoninei, cu 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, controlat cu placebo privind studiul ECG la voluntari sănătoși, modificarea față de valoarea inițială a intervalului QTc (corecția de tip Fridericia a intervalului QT) a fost de 4,3 msec (Î:90% 2,2, 6,4) la doza de 10 mg/zi și 10,7 msec (Î 90% Î:8,6, 12,8) la doza supraterapeutică de 30 mg/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 depresive majore în trei din patru studii dublu-orb, placebo controlate, 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 durată de 8 săptămâni, la tratamentul cu escitalopram 10 sau 20 mg pe zi, 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 durată de 24 săptămâni, a fost demonstrată eficacitatea dozelor de 5, 10 și 20 mg escitalopram.

Tulburări de anxietate generalizată

Escitalopram în doze de 10 și 20 mg pe zi a fost eficient în patru din patru studii placebo controlate.

În baza generală de date 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% pacienți care au răspuns la tratament și 37,1% respectiv 20,8% au prezentat remisie. Efectul susținut a fost observat începând din săptămâna 1.

Menținerea eficacității dozei de 20 mg escitalopram pe zi 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 la care s-a obținut răspuns în cadrul fazei inițiale de studiu deschis cu durată de 12 săptămâni.

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 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 (T_{max} mediu) este de 4 ore după administrarea de doze repetate). Similar citalopramului racemic, biodisponibilitatea absolută a escitalopramului este de așteptat să fie de aproximativ 80%.

Distribuție

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 de sub 80% atât pentru escitalopram, cât și pentru principalii săi metaboliți.

Metabolizare

Escitalopramul este metabolizat la nivel hepatic în metaboliții escitalopram dimetilat și escitalopram di-dimetilat. 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 glucuronoconjugați. 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 dimetil 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 după administrare orală (Cl_{oral}) este de aproximativ 0,6 l/min. Metaboliții principali au un timp de înjumătățire plasmatică semnificativ mai mare. Se consideră că escitalopramul și metaboliții principali se elimină atât pe cale hepatică (prin metabolizare), cât și pe cale renală, astfel că cea mare parte din doză se excretă sub formă de metaboliți în urină.

Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica este liniară. Concentrațiile plasmaticice la starea de echilibru sunt atinse după aproximativ 1 săptămână. Concentrațiile plasmaticice 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 (>65ani)

Se presupune că escitalopramul este eliminat mai lent la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri. La voluntarii vârstnici sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmaticice în funcție de timp (ASC) este cu aproximativ 50% mai mare, comparativ cu voluntarii tineri sănătoși (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele A și B Child-Pough), timpul de înjumătățire plasmatică al escitalopramului a fost de aproximativ 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

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 plasmaticice ale metaboliților, dar acestea pot fi crescute (vezi pct. 4.2).

Polimorfism

S-a observat faptul că la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, concentrațiile plasmaticice ale escitalopram au fost de două ori mai mari decât cele obținute 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 la șobolan au indicat profile similare. Ca urmare, toate informațiile privind citalopramul 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 plasmaticice maxime decât cu expunerea sistemică (ASC).

Concentrațiile plasmaticice 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 au 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 datorate influenței exagerate asupra aminelor biogene, adică sunt secundare efectelor farmacologice principale, rezultând efecte hemodinamice (reducerea 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 amfifile cationice. 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 (scăderea greutatei fetușilor și întârzierea reversibilă a osificării) la expuneri (ASC) care depășesc expunerile atinse în timpul utilizării clinice. Nu s-a observat o creștere a frecvenței malformațiilor congenitale. Un studiu pre- și post-natal a indicat o supraviețuire redusă în cursul perioadei de alăptare pentru expuneri (ASC) care depășesc expunerile atinse în cursul utilizării clinice.

Datele provenite din studiile la animale arată faptul că la valori mult superioare expunerii la om, citalopramul determină o reducere a indicelui de fertilitate și a indicelui de sarcină, scăderea numărului implantărilor embrionare precum și prezența de spermatozoizi anormali. Pentru escitalopram nu există date disponibile referitoare la aceste aspecte ale fertilității la animale .

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină (E 460)
Croscarmeloză sodică (E 468)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Cutii cu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 120 sau 200 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

STADA HEMOFARM SRL
Calea Torontalului km.6, Timișoara,
Jud.Timiș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8733/2016/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023