

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cipralex 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate, albe, ovale, cu o linie mediană, cu dimensiunile de 8 x 5,5mm, marcate pe una dintre fețe cu literele „E” și „L” de o parte și de alta a liniei mediane.

Comprimatele filmate pot fi divizate în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor de depresie majoră.
Tratamentul tulburărilor de panică însoțite sau nu de agorafobie.
Tratamentul tulburărilor de anxietate socială (fobia 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 de depresie majoră

Doza uzuală 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.

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

Tulburări de panică însoțite sau nu de agorafobie

Se recomandă o doză inițială de escitalopram 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 recomandată este de 10 mg, o dată pe zi. De obicei, sunt necesare 2 - 4 săptămâni pentru a se obține ameliorarea simptomatologiei.

În funcție de răspunsul individual, doza poate fi ulterior redusă la 5 mg sau crescută la maximum 20 mg.

Tulburările de anxietate socială constituie 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 recăderile; beneficiile tratamentului trebuie reevaluate la intervale regulate.

Tulburările de anxietate socială constituie o terminologie de diagnostic bine definită a unei afecțiuni specifice, care nu trebuie confundată cu o atitudine excesiv de rezervată. Farmacoterapia este indicată numai dacă tulburările interferă semnificativ cu activitatea profesională și socială.

Nu a fost evaluat locul acestui tratament, comparativ cu terapia comportamentală cognitivă. Farmacoterapia este o 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 celor care au răspuns la terapie a fost studiat cel puțin 6 luni la pacienți cărora li s-au administrat 20 mg pe zi. Beneficiile tratamentului și doza trebuie reevaluate la intervale regulate (vezi pct. 5.1).

Tulburări obsesiv-compulsive (TOC)

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.

Având în vedere că TOC este o afecțiune cronică, pacienții trebuie tratați o perioadă suficientă, pentru a se asigura faptul că nu mai prezintă simptomatologie.

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 fiecărui pacient, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (vezi pct 5.2).

La pacienții vârstnici nu s-a studiat eficacitatea Cipralax în tulburările de anxietate socială.

Copii și adolescenți

Cipralax 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. Este necesară prudență 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 reducere severă a funcției hepatice se recomandă precauții și stabilirea treptată, foarte atentă, a dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu activitate scăzută a CYP2C19

La pacienții cu activitate scăzută a CYP2C19, 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 (vezi pct. 5.2).

Întreruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. Pentru întreruperea tratamentului cu escitalopram, doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de cel puțin una - două săptămâni, pentru a se evita manifestările posibile asociate sindromului de întrerupere a tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă apar simptome greu de tolerat după reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului, atunci trebuie luată în considerare revenirea la dozele administrate anterior. Ulterior, medicul poate continua reducerea dozelor, dar mai lent.

Mod de administrare

Cipralex 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 monoaminooxidazei (Inhibitori-MAO), din cauza riscului sindromului serotoninergic, cu agitație, tremor, hipertermie etc.(vezi pct.4.5).

Administrarea concomitentă de escitalopram cu inhibitori reversibili ai MOA-A (de exemplu, moclobemidă) sau cu inhibitori neselectivi reversibili ai MAO - linezolid este contraindicată, din cauza riscului de instalare bruscă a sindromului serotoninergic (vezi pct.4.5).

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

Este contraindicată administrarea concomitentă de escitalopram cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale 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

Cipralex nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților. În studiile clinice care au evaluat tratamentul cu antidepresive la copii și adolescenți, comparativ cu administrarea de placebo, la cei tratați cu antidepresive s-au observat mai frecvent comportament suicidar (tentativă de suicid și idei suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, manifestări de opunere și furie). Dacă, pe baza necesității clinice, se ia decizia de a administra acest tratament, pacientul trebuie să fie atent monitorizat pentru apariția simptomelor de suicid. În plus, la copii și adolescenți, nu sunt disponibile date referitoare la siguranța tratamentului pe termen lung cu privire la creștere, maturizare și dezvoltare 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 cursul a 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

Administrarea de escitalopram trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă convulsii pentru prima dată sau prezintă o creștere a frecvenței convulsiilor (la pacienții cu diagnostic anterior de epilepsie). La pacienții cu epilepsie instabilă, administrarea de ISRS trebuie evitată, iar cei cu epilepsie controlată terapeutic necesită supraveghere atentă.

Manie

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

Diabet zaharat

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

Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele 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 medicamentul Cipralex și care se pot și ele asocia cu un risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, acest tip de afecțiuni poate coexista cu tulburări depresive majore și, din această cauză, în cazul tratamentului pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie respectate 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 ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid și trebuie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo 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 al 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 ideații cu tentă de suicid, precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Acatizie/stare de neliniște psihomotorie

Utilizarea de ISRS/INRS a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată prin stare de neliniște neplăcută sau deranjantă și necesitatea de a se mișca des, însoțită de incapacitatea de a sta așezat sau în picioare. Această stare poate să apară 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, determinată probabil de secreția inadecvată de hormon antidiuretic (ADH), care, în general, a dispărut la întreruperea tratamentului. Se recomandă precauție la pacienții cu acest risc, cum sunt vârstnicii sau pacienții cu ciroză sau în cazul utilizării concomitente cu alte 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/ INRS poate crește riscul de hemoragii postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8). Se recomandă precauții la pacienții care utilizează ISRS, în special dacă utilizează concomitent anticoagulante orale, medicamente cunoscute că modifică funcția plachetară (de exemplu: medicamente antipsihotice atipice și fenotiazine, majoritatea medicamentelor antidepresive triciclice, acid acetilsalicilic și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ticlopidină și dipiridamol) precum și la pacienții cu tendință de sângerare.

TEC (terapie electroconvulsivă)

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

Sindromul serotoninergic

Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de escitalopram și medicamente cu efecte serotoninergice, cum sunt triptani (inclusiv sumatriptan), opioide (inclusiv tramadol) și triptofan. În cazuri rare, sindromul serotoninergic a fost raportat la pacienți care au utilizat ISRS concomitent cu medicamente cu efecte 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 cu efecte serotoninergice trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament 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 asociate întreruperii tratamentului observate la oprirea acestuia

La oprirea administrării apar frecvent simptome asociate întreruperii tratamentului, în special dacă întreruperea se face brusc (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 asociate întreruperii tratamentului poate fi dependent de câțiva factori care includ durata terapiei, dozele și rata reducerii dozelor. Reacțiile cele mai frecvent raportate au fost: amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii și senzații de șoc electric), tulburări de somn (incluzând insomnie și vise intense), stare de agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, stare de confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate, deși, la unii pacienți pot fi severe ca intensitate.

Aceste simptome apar, de obicei, în cursul primelor câteva zile după întreruperea tratamentului, dar au existat raportări foarte rare privind astfel de simptome la pacienți care din neglijență au omis o doză. În general, aceste simptome sunt autolimitante și dispar în decurs de 2 săptămâni, în unele cazuri putând persista (2-3 luni sau mai mult). Ca urmare, se recomandă ca pentru oprirea tratamentului, doza de escitalopram să se reducă treptat pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de situația pacientului (vezi „Simptome asociate întreruperii tratamentului observate la oprirea acestuia”, 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 disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

Boală coronariană

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

Prelungire a intervalului QT

S-a constatat că escitalopram determină prelungire a intervalului QT, dependentă de doza de

medicament. Cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, incluzând torsada vârfurilor, au fost raportate în perioada de după punerea pe piață, predominant la pacienți de sex feminin cu hipotasemie 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 hipotasemia și hipomagneziemia, cresc riscul de aritmii maligne și, ca urmare, aceste tulburări trebuie corectate înainte de inițierea tratamentului cu escitalopram.

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

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

Glaucom cu unghi închis

Medicamentele ISRS, incluzând escitalopram, pot avea un efect asupra dimensiunilor pupilei determinând midriază. Acest efect midriatic are potențialul de a îngusta unghiul irido-corneean al globului ocular, provocând creșterea presiunii intraoculare și glaucom cu unghi închis, în special la pacienții cu predispoziție. Ca urmare, escitalopramul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau istoric medical de glaucom.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Administrări concomitente contraindicate

MAO neselectivi ireversibili

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

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

MAO-A reversibili, selectivi (moclobemida)

Administrarea concomitentă a escitalopramului cu un MAO-A, cum este moclobemida, este contraindicată, din cauza riscului apariției sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.3). Dacă o astfel de administrare concomitentă se dovedește necesară, tratamentul trebuie inițiat la doza minimă recomandată și sub supraveghere clinică atentă.

Inhibitori MAO neselectivi, reversibili (linezolid)

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

Inhibitori MAO-B selectivi, ireversibili (selegilină)

Administrarea concomitentă cu selegilină (un MAO-B ireversibil) necesită precauții, din cauza

riscului dezvoltării sindromului serotoninergic. Dozele de selegilină de până la 10 mg pe zi prezintă siguranță în cazul administrării concomitente cu citalopram racemic.

Prelungire a intervalului QT

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice între escitalopram și alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Nu poate fi exclus un efect cumulativ al escitalopram și al acestor medicamente. Din acest motiv, este contraindicată administrarea concomitentă de escitalopram cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice de clasă IA și III, antipsihotice (de exemplu, derivații de fenotiazină, pimozidă, haloperidol), antidepresive triciclice, unele medicamente antimicrobiene (de exemplu, sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicină administrată i.v., pentamidină, antimalarice, în special halofantrină), anumite antihistaminice (de exemplu, hidoxizină, astemizol, mizolastină).

Administrări concomitente care necesită precauții la utilizare:

Medicamente cu efecte serotoninergice

Administrarea concomitentă cu medicamente cu efecte 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. Sunt necesare precauții la utilizarea concomitentă a altor medicamente care pot să scadă pragul convulsivant (cum sunt antidepresive (triciclice, ISRS), neuroleptice (fenotiazine, tioxantene și butirofenone), mefloquină, bupropionă și tramadol).

Litiu, triptofan

S-a raportat intensificarea efectelor la utilizarea concomitentă a ISRS cu litiu sau triptofan, de aceea sunt necesare precauții în cazul acestor administrări concomitente.

Sunătoare (Hypericum perforatum)

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

Hemoragii

În cazul utilizării concomitente de escitalopram cu anticoagulante orale se poate produce modificarea efectului anticoagulant. La pacienții tratați cu anticoagulante orale trebuie supravegheată coagularea sanguină când încep sau întrerup tratamentul cu escitalopram (vezi pct. 4.4).

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

Alcool

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

Medicamente care induc hipopotasemie/hipomagneziemie

Este necesară precauție în cazul utilizării concomitente cu medicamente care induc hipopotasemie/hipomagneziemie, întrucât aceste stări 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 demetilat) pare să fie catalizată parțial de CYP2D6.

Administrarea concomitentă de escitalopram cu omeprazol 30 mg o dată pe zi (un inhibitor 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 prudență la administrarea concomitentă de escitalopram cu cimetidină. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

Ca urmare, se impun precauții în cazul utilizării concomitente cu inhibitori CYP2C19 (cum sunt: 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 (vezi pct. 4.4).

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, cum sunt flecainida, propafenona și metoprololul (când sunt utilizate în insuficiență cardiacă) 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 norriptilină sau antipsihotice, cum sunt risperidonă, tioridazină și haloperidol. Este necesară ajustarea dozajului.

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru escitalopram sunt disponibile numai date clinice limitate privind expunerea în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.). Cipralex 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-născutul trebuie supravegheat, dacă mama a continuat să utilizeze Cipralex în ultima perioadă de sarcină, în special în trimestrul al treilea. Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului în timpul sarcinii.

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 termică, tulburări ale suptului, vărsături, hipoglicemie, hipertonie musculară, hipotonie musculară, accentuare a reflexelor, tremor, neliniște, iritabilitate, letargie, plâns prelungit, somnolență și dificultăți de adormire. Aceste manifestări pot fi determinate fie de efectul serotoninergic, fie fac parte din simptomele de întrerupere a tratamentului. În majoritatea cazurilor complicațiile survin imediat sau curând (<24 ore) după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat că utilizarea de ISRS în sarcină, în particular în trimestrul al III-lea de sarcină, pot crește riscul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă la nou născuți (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 postpartum după expunere la ISRS/INRS cu o lună înainte de naștere (vezi pct. 4.4, 4.8).

Alăptarea

La om, este de așteptat ca escitalopramul să fie excretat în lapte.

În consecință, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Date provenite din studiile efectuate 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 nu s-a dovedit că escitalopramul afectează intelectul sau performanțele psihomotorii, orice medicament psihoactiv poate afecta capacitatea intelectuală 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 primele 1 - 2 săptămâni de tratament și, de obicei, scad în intensitate și frecvență pe parcursul continuării tratamentului.

Tabel cuprinzând reacțiile adverse

Reacțiile adverse cunoscute 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 $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatic	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	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, depersonaliza re, halucinații
	Cu frecvență necunoscută	Episod maniacal, ideatie suicidară, comportament suicidar ²
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee

	Frecvente	Insomnie, somnolență, amețeli, parestezii, tremor
	Mai puțin frecvente	Tulburări ale gustului, tulburări de somn, sincopă
	Rare	Sindrom serotoninergic
	Cu frecvență necunoscută	Diskinezie, tulburări de mișcare, convulsii, neliniște psihomotorie/ acatizie ¹
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Midriază, tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie
	Rare	Bradicardie
	Cu frecvență necunoscută	Prelungire a intervalului QT Aritmie ventriculară, incluzând torsada vârfurilor.
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială 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 (incluzând hemoragii rectale)
Tulburări hepato-biliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Creștere a sudorației
	Mai puțin frecvente	Urticarie, alopecie, erupții cutanate tranzitorii, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Echimoze, angioedem
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos	Frecvente	Artralгии, mialгии
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: metroragii, menometroragii
	Cu frecvență necunoscută	Galactoree Bărbați: priapism Hemoragie postpartum ³
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate, febră cu valori foarte mari
	Mai puțin frecvente	Edeme

¹ Aceste evenimente au fost raportate pentru clasa terapeutică ISRS.

² Cazuri de ideație suicidară și de comportament suicidar au fost raportate pe parcursul tratamentului cu escitalopram sau la scurt timp după întreruperea tratamentului (a se vedea secțiunea 4.4).

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

Prelungire a intervalului QT

Cazuri de prelungire a intervalului QT și de aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor, au fost raportate în perioada de după punerea pe piață a medicamentului, predominant la pacienții de sex

feminin, cu hipopotasemie, prelungire preexistentă a intervalului QT sau alte boli cardiace (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 și 5.1).

Efecte de clasă

Studiile epidemiologice, efectuate în principal la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, au arătat un risc crescut de fracturi osoase la pacienții tratați cu ISRS sau antidepressive triciclice.

Mecanismul care determină acest risc nu este cunoscut.

Simptome asociate întreruperii tratamentului observate la oprirea acestuia

De regulă, oprirea tratamentului cu ISRS/INRS (în special când se face brusc) duce la apariția simptomelor asociate întreruperii tratamentului. Reacțiile raportate cel mai frecvent sunt: amețeli, 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, stare de 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 pot fi mai severe și/sau cu durată mai lungă. De aceea, se recomandă ca tratamentul cu escitalopram să se întrerupă progresiv 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 supradozaj concomitent cu alte medicamente. În majoritatea cazurilor, rapoartele au evidențiat faptul că simptomele au lipsit sau au fost ușoare. Au fost raportate rar cazuri letale de supradozaj cu escitalopram utilizat în monoterapie; în majoritatea cazurilor a fost supradozaj cu medicamente utilizate concomitent. Au fost raportate supradozaje cu doze de escitalopram cuprinse între 400 și 800 mg, în monoterapie, fără niciun simptom sever.

Simptome

Simptomele raportate în cazurile 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 induse de dezechilibrul balanței hidroelectrolitice (hipokaliemie, hiponatremie).

Conduită terapeutică

Nu există antidot specific. Se stabilește și se menține permeabilă calea respiratorie, se asigură menținerea adecvată a oxigenării și a funcției respiratorii. Trebuie luate în considerare efectuarea de spălături gastrice și utilizarea de cărbune activat. Trebuie efectuate spălături gastrice cât mai curând după ingestia orală a medicamentului. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale.

În caz de supradozaj, este recomandată monitorizarea ECG la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă/bradiaritmie, la pacienții care utilizează concomitent medicamente 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 mare pentru situsurile principale de legare. De asemenea, se leagă de un situs alosteric la nivelul transportorului de serotonină, cu o afinitate de 1000 de ori mai mică.

Escitalopramul nu are sau are o afinitate mică pentru o serie de receptori, incluzând receptorii 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ și D₂, receptorii α_1 -, α_2 -, β -adrenergici, receptorii histaminergici H₁, receptorii colinergici muscarinici, receptorii benzodiazepinici și opioizi. Inhibarea recaptării 5-HT este singurul mecanism de acțiune care explică efectele farmacologice și clinice ale escitalopramului.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu care a evaluat ECG la subiecți sănătoși, dublu-orb, controlat cu placebo, modificarea față de valoarea inițială a intervalului QTc (corecția Fridericia) a fost de 4,3 ms (Î 90%: 2,2 ; 6,4) la doza de 10 mg pe zi și de 10,7 ms (Î 90%: 8,6;12,8) la doze mai mari decât cea terapeutică 30 mg pe zi (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 și 4.9).

Eficacitate clinică

Episoade de depresie majoră

Escitalopramul s-a dovedit eficace în tratamentul de fază acută al episoadelor de depresie majoră în trei din patru studii dublu-orb, controlate cu placebo, de scurtă durată (8 săptămâni). Într-un studiu privind profilaxia recăderilor, de lungă durată, la 274 de pacienți care au răspuns pe parcursul primei faze deschise de tratament de 8 săptămâni la tratamentul cu escitalopram în doze de 10 mg sau 20 mg pe zi, s-au administrat, în continuare, în următoarele 36 de săptămâni, aleator, escitalopram în aceeași doză sau placebo. În acest studiu, pacienții cărora li s-a administrat în continuare escitalopram au avut un timp de recădere semnificativ mai lung în timpul celor 36 de săptămâni, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Tulburări de anxietate socială

Escitalopramul a fost eficace atât în trei studii cu durată scurtă (12 săptămâni), cât și într-un studiu de 6 luni de profilaxie a recăderilor în tulburări de anxietate socială. Într-un studiu de 24 săptămâni, de stabilire a dozei, a fost demonstrată eficacitatea dozelor de escitalopram de 5 mg, 10 mg și 20 mg.

Tulburări de anxietate generalizată

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

În totalitatea datelor colectate din trei studii cu protocol similar, care au comparat 421 pacienți tratați cu escitalopram cu 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 remarcat din săptămâna 1.

Într-un studiu randomizat, de menținere a eficacității, efectuat la 373 pacienți care au răspuns în cursul primelor 12 săptămâni de tratament deschis, menținerea eficacității escitalopramului administrat în doză de 20 mg pe zi a fost demonstrată în a 24-a și până în a 76-a săptămână.

Tulburări obsesiv-compulsive

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, escitalopramul administrat în doză de 20 mg pe zi a fost evaluat față de placebo prin scorul total Y-BOCS, după 12 săptămâni. După 24 săptămâni, ambele doze de escitalopram de 10 mg și 20 mg pe zi au fost superioare, comparativ cu placebo.

Prevenirea recăderilor a fost demonstrată pentru escitalopram administrat în doze de 10 și 20 mg pe zi la pacienții care au răspuns la terapia cu escitalopram în perioada deschisă de tratament cu durata de 16 săptămâni care au fost incluși ulterior într-o perioadă de tratament placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, cu durata de 24 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

Metabolizare

Escitalopramul este metabolizat la nivel hepatic în metaboliții escitalopram demetilat și escitalopram didemetilat. Ambii metaboliți sunt farmacologic activi. Ca alternativă, azotul poate fi oxidat formând N-oxid-metabolit. Atât substanța activă, cât și metaboliții acesteia se excretă parțial sub formă de glucuroconjugăți. După administrarea de doze repetate, concentrațiile plasmatice medii ale metaboliților demetil și didemetil reprezintă, de regulă, 28-31%, respectiv <5% din concentrația plasmatice a escitalopramului. Metabolizarea escitalopramului în metabolitul escitalopram demetil este mediată inițial de către CYP2C19. Sunt posibile și contribuțiile enzimelor CYP3A4 și CYP2D6.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2\beta}$) după administrarea de doze repetate este de aproximativ 30 de ore, iar clearance-ul plasmatic oral (Cl_{oral}) este de aproximativ 0,6 l/min. Metaboliții principali au un timp de înjumătățire plasmatică semnificativ mai mare. Se consideră că escitalopram și metaboliții principali se elimină atât pe cale hepatică (prin metabolizare), cât și pe cale renală, astfel că cea mai mare parte din doză se excretă sub formă de metaboliți în urină.

Liniaritate

Farmacocinetica este liniară. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după aproximativ 1 săptămână. Valoarea concentrației plasmatice la starea de echilibru este de aproximativ 50 nmol/l (cu un interval de 20-125 nmol/l) și se obține după administrarea unei doze zilnice de 10 mg.

Pacienți vârstnici (>65 ani)

Escitalopramul pare să se elimine mai lent la pacienții vârstnici, față de cei tineri. La voluntarii vârstnici sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) este cu aproximativ 50% mai mare, 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 două ori mai lung 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 ușoară creștere a expunerii. Nu au fost studiate concentrațiile plasmatice ale metaboliților, dar acestea pot fi crescute (vezi pct. 4.2).

Polimorfism

S-a observat că metabolizatorii lenți, cu activitate mai mică a CYP2C19 au concentrații plasmatiche duble de escitalopram față de metabolizatorii rapizi. Nu au fost observate modificări semnificative ale expunerii pentru metabolizatorii lenți, cu activitate mai mică a CYP2D6 (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a fost efectuat întregul set de studii preclinice uzuale cu escitalopram, deoarece studiile toxicocinetice și toxicologice cu escitalopram și citalopram efectuate la șobolan au indicat profile similare. Ca urmare, toate informațiile privind citalopramul pot fi extrapolate la escitalopram.

Escitalopramul și citalopramul au produs toxicitate cardiacă, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, după câteva săptămâni de tratament, în studii toxicologice comparative efectuate la șobolan în care s-au utilizat doze care au produs efecte toxice generale. Cardiotoxicitatea pare să se coreleze mai curând cu concentrațiile plasmatiche maxime, decât cu expunerea sistemică (ASC). Concentrațiile plasmatiche maxime care nu au indus reacții adverse au fost mai mari (de 8 ori) față de cele atinse în practica clinică, în timp ce valorile ASC pentru escitalopram au fost numai de 3-4 ori mai mari comparativ cu 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 determinate, probabil, de influența exagerată asupra aminelor biogene, adică de efectele farmacologice principale până la secundare, care induc modificări hemodinamice (reducere a fluxului coronarian) și ischemie. Totuși, mecanismul exact al cardiotoxicității la șobolan nu este clar. Experiența clinică cu citalopram și cea din studiile clinice cu escitalopram nu evidențiază că aceste rezultate au corelare clinică.

După tratamentul prelungit cu escitalopram și citalopram la șobolan 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 celor obținute la om. Efectul este reversibil după încetarea tratamentului. Acumularea de fosfolipide (fosfolipidoză) a fost observată la animale în cazul utilizării mai multor medicamente cu caracter cationic amfifilic. Nu se știe dacă acest fenomen are relevanță semnificativă la om.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la șobolan, au fost observate efecte embriotoxice (reducere a greutateii fetale și întârziere reversibilă în osificare) la expuneri (exprimate prin ASC) mai mari față de valorile din practica clinică. Nu s-a observat o frecvență crescută de apariție a malformațiilor congenitale. Un studiu pre- și post-natal a indicat o supraviețuire redusă în cursul perioadei de alăptare pentru expuneri (exprimate prin ASC) mai mari față de cele atinse în timpul utilizării clinice.

Date provenite din studiile efectuate la animale arată faptul că, la valori de expunere mult mai mari comparativ cu cele obținute la om, citalopramul determină o reducere a indicelui de fertilitate și a indicelui de sarcină, scădere a 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 silicifiată (celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Talc

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 5 mPas

Macrogol 400

Dioxid de titan (E 171)

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

Cutie cu blistere transparente din PVC-PE-PVdC/ Al cu 14, 28, 56, 98 comprimate filmate
Cutie cu blistere transparente cu doze unitare cu 49x1, 56x1, 98x1, 100x1, 500x1 comprimate filmate

Cutie cu blistere albe din PVC-PE-PVdC/ Al cu 14, 20, 28, 50, 100, 200 comprimate filmate

Cutie cu flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu 100, 200 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea rezidurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9256/2016/01-17

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației – August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022