

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram Krka 5 mg compresse rivestite con film
Escitalopram Krka 10 mg compresse rivestite con film
Escitalopram Krka 15 mg compresse rivestite con film
Escitalopram Krka 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di escitalopram equivalenti a 6,390 mg di escitalopram ossalato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di escitalopram equivalenti a 12,780 mg di escitalopram ossalato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di escitalopram equivalenti a 19,170 mg di escitalopram ossalato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di escitalopram equivalenti a 25,560 mg di escitalopram ossalato.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg contiene 51,3 mg, 102,6 mg, 154 mg o 205,3 mg di lattosio (come lattosio monoidrato), rispettivamente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

5 mg compresse rivestite con film: bianche, rotonde, compresse rivestite con film biconvesse, con bordi smussati e diametro 5,5 millimetri, con impresso "5" in colore nero su un lato della compressa.

10 mg compresse rivestite con film: bianche, ovali, compresse rivestite con film biconvesse, incise su un lato con dimensioni 9 x 6 mm, con impresso "10" in colore nero su ciascun lato della compressa. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

15 mg compresse rivestite con film: bianche, rotonde, compresse rivestite con film biconvesse, con bordi smussati e diametro 8,5 millimetri, con impresso "15" di colore nero su un lato della compressa.

20 mg compresse rivestite con film: bianche, ovali, compresse rivestite con film biconvesse, incise su un lato con dimensioni 12 x 7,5 mm, con impresso "20" in colore nero su ciascun lato della compressa. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di episodi depressivi maggiori.

Trattamento del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia.

Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale).

Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

Trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La sicurezza di dosi giornaliere superiori a 20 mg non è stata dimostrata.

Posologia

Episodi depressivi maggiori

La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno.

Solitamente 2-4 settimane sono necessarie per ottenere la risposta antidepressiva. Dopo la scomparsa dei sintomi, un trattamento di almeno 6 mesi è necessario per il consolidamento della risposta.

Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia

Una dose iniziale di 5 mg è raccomandata per la prima settimana prima di aumentare la dose a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, a seconda della risposta individuale del paziente.

La massima efficacia si raggiunge dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi.

Disturbo d'ansia sociale

La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. Solitamente 2-4 settimane sono necessarie per ottenere sollievo dai sintomi. La dose può successivamente, a seconda della risposta individuale del paziente, essere ridotta a 5 mg o aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno.

Il disturbo d'ansia sociale è una malattia con un decorso cronico e si raccomanda il trattamento di 12 settimane per consolidare la risposta. Il trattamento a lungo termine nei pazienti che hanno risposto alla terapia è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per prevenire le ricadute; i benefici del trattamento devono essere rivalutati ad intervalli regolari.

Disturbo d'ansia sociale è una terminologia diagnostica ben definita di un disturbo specifico, che non deve essere confuso con l'eccessiva timidezza. La farmacoterapia è indicata solo se il disturbo interferisce significativamente con le attività professionali e sociali.

L'impiego di questo trattamento in confronto alla terapia cognitivo comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

Disturbo d'ansia generalizzato

La dose iniziale è di 10 mg una volta al giorno. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno.

Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto alla terapia è stato studiato per almeno 6 mesi nei pazienti trattati con 20 mg/die. I benefici del trattamento e la dose devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Disturbo Ossessivo-Compulsivo

La dose iniziale è di 10 mg una volta al giorno. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno.

Poiché il disturbo ossessivo-compulsivo è una malattia cronica, i pazienti devono essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare che siano guariti dai sintomi. I benefici del trattamento e la dose devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani (> 65 anni)

Il dosaggio iniziale è di 5 mg una volta al giorno. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

L'efficacia di escitalopram nel disturbo d'ansia sociale non è stato studiato nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Escitalopram Krka non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

Ridotta funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario un aggiustamento del dosaggio. Si consiglia cautela nei pazienti con funzione renale gravemente ridotta (clearance della creatinina inferiore a 30 ml / min) (vedere paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità epatica

Una dose iniziale di 5 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento è raccomandato in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti rispetto al CYP2C19, è raccomandata una dose iniziale di 5 mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

La sospensione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno 1-2 settimane allo scopo di ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Qualora comparissero sintomi intollerabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, considerare la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

Modo di somministrazione

Escitalopram Krka viene somministrato in una singola dose giornaliera e può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi non selettivi, irreversibili (MAO-inibitori) è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica, con agitazione, tremore, ipertermia ecc (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di escitalopram con inibitori reversibili delle monoammino-ossidasi (ad esempio moclobemide) o con linezolid, inibitore reversibile non selettivo delle monoammino-ossidasi, è controindicata a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

Escitalopram è controindicato in pazienti di cui è noto che sono affetti da prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo.

Escitalopram è controindicato in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le seguenti avvertenze speciali e le precauzioni per l'uso si applicano solo alla classe terapeutica degli SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina).

Popolazione pediatrica

Escitalopram Krka non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti con meno di 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) ed ostilità (per lo più aggressività, comportamento di contrasto e collera) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con gli antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, ciò nonostante, per ragioni cliniche, si decide di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato al fine di individuare la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, gli effetti sulla sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti sulla crescita, sulla maturazione e sullo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono ancora stati dimostrati.

Ansia paradossa

Alcuni pazienti con disturbo da panico possono andare incontro ad un aumento dei sintomi ansiosi all'inizio del trattamento con antidepressivi. Tale reazione paradossa di solito tende a decrescere nel corso di due settimane di trattamento continuato. Si consiglia la somministrazione di una dose iniziale bassa per ridurre la probabilità che si manifesti un effetto ansiogeno (vedere paragrafo 4.2).

Convulsioni

La somministrazione di Escitalopram deve essere interrotta se un paziente sviluppa crisi epilettiche per la prima volta, o se vi è un aumento della frequenza delle crisi (in pazienti con una precedente diagnosi di epilessia). Gli SSRI devono essere evitati nei pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati.

Mania

Gli SSRI devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di mania / ipomania.
Gli SSRI devono essere sospesi nei pazienti che entrano in una fase maniacale.

Diabete

Nei pazienti con diabete, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). Può rendersi necessario un aggiustamento della dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

Suicidio / pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a quando si verifica una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle prime fasi di miglioramento della malattia.

Altre patologie psichiatriche per le quali escitalopram è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore devono pertanto essere osservate quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti per essere a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati con placebo di farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti con meno di 25 anni.

La terapia deve prevedere un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto durante le prime fasi del trattamento ed in seguito a modificazioni posologiche.

I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di un qualsiasi peggioramento clinico, di comportamento o ideazione suicidaria e di insolite alterazioni comportamentali e di consultare immediatamente un medico, nel caso in cui questi sintomi si presentino.

Acatisia/agitazione psicomotoria

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una spiacevole o dolorosa

sensazione interna di irrequietezza e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato dall'impossibilità di sedere o stare immobile. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Iponatremia

L'iponatremia, probabilmente dovuta ad inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) è stata raramente segnalata in seguito all'uso di SSRI ed in genere si risolve con la sospensione della terapia. E' richiesta cautela nei pazienti a rischio, come gli anziani, i pazienti cirrotici oppure in pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che notoriamente causano iponatremia.

Emorragia

Dopo somministrazione di SSRI, sono stati segnalati casi di sanguinamento cutaneo anormale quali ecchimosi e porpora. Va usata cautela in pazienti che assumono SSRI, in particolare se in concomitante somministrazione con anticoagulanti, medicinali noti per la loro influenza sulla funzione piastrinica [ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicilico e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo] così come nei pazienti con tendenza nota al sanguinamento.

TEC (terapia elettroconvulsiva)

I dati inerenti l'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI e TEC sono limitati, pertanto si consiglia cautela.

Sindrome serotoninergica

Si consiglia cautela nell'utilizzare escitalopram in concomitanza con medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptan o altri triptani, tramadolo e triptofano.

In rari casi è stata segnalata sindrome serotoninergica in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Lo sviluppo di questa condizione può essere indicato da un'associazione di sintomi quali agitazione, tremore, miocloni ed ipertermia. In questo caso il trattamento con SSRI e farmaci serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico.

Erba di San Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e preparati erboristici a base di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può determinare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

I sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi riscontrati alla sospensione del trattamento si sono verificati in circa il 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, la dose e il tasso di riduzione della dose. Le reazioni più frequentemente riportate sono state vertigini, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave.

In genere questi sintomi compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono autolimitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di escitalopram, quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi di astinenza riscontrati alla sospensione del trattamento", paragrafo 4.2).

Cardiopatía coronarica

A causa della limitata esperienza clinica si raccomanda cautela in pazienti con malattia coronarica cardiaca

(vedere paragrafo 5.3).

Prolungamento dell'intervallo QT

Escitalopram può causare un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia e con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si consiglia cautela in pazienti affetti da significativa bradicardia; oppure in pazienti che hanno subito un recente infarto acuto del miocardio o che soffrono di insufficienza cardiaca non compensata.

Squilibri elettrolitici come ipopotassiemia e ipomagnesiemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima dell'inizio del trattamento con escitalopram.

Se si trattano pazienti con patologia cardiaca stabile, si deve considerare di effettuare un controllo ECG prima di iniziare il trattamento.

Se durante il trattamento con escitalopram si presentano segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere effettuato un ECG.

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso escitalopram, possono avere un effetto sul diametro pupillare con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico ha il potenziale per semplificare l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, specialmente in pazienti predisposti. Escitalopram deve quindi essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o storia di glaucoma.

Escitalopram Krka contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Combinazioni controindicate:

Inibitori non selettivi irreversibili delle MAO

Casi di reazioni gravi sono stati segnalati in pazienti in trattamento con SSRI in co-somministrazione con inibitori non selettivi, irreversibili delle monoammino-ossidasi (IMAO) ed in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con tali IMAO (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8).

È controindicata la somministrazione concomitante di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Prima di iniziare un trattamento con IMAO non selettivi irreversibili devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram

Inibitore reversibile, selettivo delle MAO-A (moclobemide)

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram e un inibitore delle MAO-A è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo raccomandato e intensificare il monitoraggio clinico.

Inibitore reversibile, non-selettivo delle -MAO (linezolid)

L'antibiotico linezolid è un MAO inibitore reversibile e non-selettivo e non deve essere somministrato a pazienti trattati con escitalopram. Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo e sotto stretto monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.3).

Inibitore irreversibile, selettivo delle MAO-B (selegilina)

È richiesta cautela nella somministrazione concomitante con selegilina (inibitore MAO-B irreversibile) a causa del rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state co-somministrate senza problemi con il composto racemo citalopram.

Prolungamento dell'intervallo QT

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'associazione tra escitalopram e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di escitalopram con tali medicinali. Di conseguenza è controindicata la co-somministrazione di escitalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (come derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Medicinali serotoninergici

La co-somministrazione con medicinali serotoninergici (come tramadolo, sumatriptan e altri triptani) può causare sindrome serotoninergica.

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva

Gli SSRI possono abbassare la soglia epilettogena. E' necessaria prudenza quando si utilizzano altri medicinali in grado di abbassare la soglia epilettogena (come gli antidepressivi (triciclici, SSRI), i neurolettici (fenotiazine, tioxantine e butirfenoni), la meflochina, il bupropione ed il tramadolo).

Litio, triptofano

Sono stati segnalati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono somministrati insieme a litio o triptofano, pertanto l'uso concomitante di SSRI e di questi medicinali richiede cautela.

Erba di San Giovanni

L'uso concomitante di SSRI e preparati erboristici a base di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può determinare un aumento dell'incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia

Quando escitalopram è somministrato con anticoagulanti orali si possono verificare alterazioni dell'effetto anticoagulante. I pazienti in terapia con anticoagulanti orali devono ricevere un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione all'inizio o all'interruzione della terapia con escitalopram (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) può aumentare la tendenza al sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Alcool

Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e alcool. Comunque, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è raccomandata.

I medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesiemia

Si deve usare cautela per l'uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassiemia/ipomagnesiemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram

Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato da CYP2C19. CYP3A4 e CYP2D6 possono a loro volta contribuire al metabolismo sebbene in quantità minore. Il metabolismo del maggiore metabolita S-DCT (escitalopram demetilato) sembra sia parzialmente catalizzato dal CYP2D6.

La co-somministrazione di escitalopram con 30 mg di omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) porta ad un aumento moderato (circa 50%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.

La co-somministrazione di escitalopram e cimetidina 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale moderatamente potente) è risultata in un moderato incremento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 70%). Si raccomanda cautela quando si somministra escitalopram in combinazione con cimetidina. Può essere richiesto un aggiustamento della dose.

Si raccomanda pertanto cautela nell'utilizzarlo in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina). Potrebbe essere necessario ridurre la dose di escitalopram in base al monitoraggio degli effetti indesiderati durante il trattamento concomitante.

Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali

Escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela nel co-somministrare escitalopram con medicinali che vengono metabolizzati prevalentemente da questo enzima e con un indice terapeutico ristretto, per esempio, flecainide, propafenone e metoprololo (quando usati nell'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono a livello del SNC e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6 quali antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

La co-somministrazione con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi ad un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati CYP2D6.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che escitalopram può anche causare una debole inibizione del CYP2C19. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali metabolizzati dal CYP2C19.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per escitalopram sono disponibili solo dati clinici limitati per quanto riguarda l'esposizione in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Escitalopram non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di escitalopram fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione brusca del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza.

Anche i sintomi seguenti si possono presentare nel neonato in seguito all'uso materno di SSRI/SNRI negli stadi più avanzati della gravidanza: distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. Tali sintomi possono essere interpretati sia come effetti serotoninergici sia come sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze iniziano immediatamente o subito dopo il parto (entro 24 ore).

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1-2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

Allattamento

Si prevede che escitalopram venga escreto nel latte. Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento.

Fertilità

I dati sugli animali hanno mostrato che il citalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

Segnalazioni di casi umani con alcuni SSRI hanno dimostrato che un effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. L'impatto sulla fertilità umana non è stata osservata finora.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sebbene escitalopram abbia dimostrato di non influire sulla funzione intellettuale o sulle prestazioni psicomotorie, qualsiasi farmaco psicoattivo può influire sulla capacità di giudizio o d'azione.

I pazienti devono essere avvertiti del potenziale rischio che il farmaco influisca sulla loro capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse si manifestano più frequentemente durante la prima o seconda settimana di trattamento, per poi diminuire d'intensità e frequenza con la continuazione del trattamento.

Le reazioni avverse conosciute per gli SSRI e riportate anche con escitalopram, sia negli studi controllati con placebo sia come segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate sotto secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici e non sono corrette verso placebo. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Frequenza non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Frequenza non nota	Inappropriata secrezione di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento di peso
	Non comune	Diminuzione del peso
	Frequenza non nota	Iponatremia, anoressia ¹
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni anomali, Diminuzione della libido Femminile: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacchi di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressione, depersonalizzazione, allucinazioni
	Frequenza non nota	Mania, ideazione suicidaria, comportamento suicidario ²
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Mal di testa
	Comune	Insonnia, sonnolenza, vertigini, parestesie, tremore
	Non comune	Alterazione del gusto, disturbi del sonno, sincope
	Raro	Sindrome serotoninergica
	Frequenza non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/acatisia ¹
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Acufene
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradycardia
	Frequenza non nota	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, aritmia ventricolare comprese torsioni di punta
Patologie vascolari	Frequenza non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadigli
	Non comune	Epistassi

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, costipazione, vomito, secchezza delle fauci
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (compresi emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Frequenza non nota	Epatite, alterazioni dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Sudorazione aumentata
	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito
	Frequenza non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Frequenza non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Maschio: disturbi dell'eiaculazione, impotenza
	Non comune	Femmina: metrorragia, menorragia
	Frequenza non nota	Galattorrea Maschio: priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, ipertensione
	Non comune	Edema

¹ Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

² Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o subito dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassiemia e con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1).

Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni o più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento

L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente segnalate sono vertigini, disturbi sensoriali (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con escitalopram, vi sia una graduale interruzione, condotta attraverso una graduale diminuzione della dose (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità

I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati e molti casi coinvolgono sovradosaggi concomitanti di altri farmaci. Nella maggior parte dei casi sono stati segnalati sintomi lievi o assenza di sintomi. Sono stati riportati raramente casi fatali da sovradosaggio di escitalopram da solo; la maggior parte dei casi fatali sono dovuti al sovradosaggio con medicinali concomitanti. L'assunzione di dosi fra 400 e 800 mg di solo escitalopram non ha determinato la comparsa di sintomi di grave entità.

Sintomi

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio di escitalopram sono stati soprattutto di tipo nervoso centrale (da vertigini, tremore, agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), gastrointestinale (nausea/vomito), cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento del tratto QT, aritmie) e idroelettrolitico (ipopotassiemia, iponatremia).

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. Stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Considerare la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e l'utilizzo di carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere eseguita appena possibile dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali oltre alle normali misure sintomatiche di supporto. Un monitoraggio con ECG può essere consigliabile in caso di sovradosaggio, nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmie, nei pazienti che fanno uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT o di condizioni di alterato metabolismo, come ad esempio in caso di compromissione epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
Codice ATC: N06AB10

Meccanismo d'azione

Escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (5-HT) con alta affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico del trasportatore della serotonina, con un'affinità 1000 volte inferiore.

Escitalopram non ha o ha una minima affinità su un certo numero di recettori inclusi 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, adrenorecettori α ₁-, α ₂-, β -, recettori istaminergici H₁, colinergici muscarinici, e recettori per benzodiazepine e oppioidi.

L'inibizione della ricaptazione di 5-HT rappresenta l'unico probabile meccanismo d'azione in grado di spiegare gli effetti farmacologici e clinici di escitalopram.

Effetti farmacodinamici

In uno studio in doppio cieco sull'ECG, controllato con placebo in volontari sani, la modifica dal basale nel QTc (correzione di Fridericia) è stata di 4.3 msec (90% IC: 2.2, 6.4) alla dose di 10 mg/die e di 10.7 msec (90% IC: 8.6, 12.8) alla dose sopratherapeutica di 30 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

Efficacia clinica

Episodi di depressione maggiore

Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto degli episodi depressivi maggiori in 3 dei 4 studi a breve termine (8 settimane) condotti in doppio cieco e controllati con placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute, 274 pazienti che hanno risposto al trattamento di 8 settimane con escitalopram 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati a continuare il trattamento con escitalopram con lo stesso dosaggio o con il placebo per 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo libero da ricadute significativamente più lungo rispetto a placebo durante le 36 settimane.

Disturbo d'ansia sociale

Nel trattamento del disturbo d'ansia sociale, escitalopram è risultato efficace sia in 3 studi a breve termine (12 settimane) sia in uno studio della durata di 6 mesi sulla prevenzione delle ricadute in pazienti che hanno risposto al trattamento. L'efficacia di escitalopram 5, 10, 20 mg è stata dimostrata in uno studio dose-finding di 24 settimane.

Disturbo d'ansia generalizzato

L'escitalopram in dosi di 10-20 mg al giorno è risultato efficace in 4 su 4 degli studi controllati condotti verso placebo.

L'insieme dei dati ottenuti da tre studi con disegno simile comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 trattati con placebo mostrano che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% dei pazienti hanno risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1 % e il 20,8% dei pazienti sono risultati in remissione sintomatologica. Un effetto sostenuto si è osservato dopo una settimana di trattamento.

In uno studio randomizzato di mantenimento dell'efficacia della durata da 24 a 76 settimane, condotto su 373 pazienti che avevano risposto ad un iniziale trattamento in aperto per 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia da parte di escitalopram alla dose di 20 mg al giorno.

Disturbo ossessivo-compulsivo

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco l'escitalopram alla dose di 20 mg/die si è separato dal placebo sulla base del punteggio totale Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, le dosi di escitalopram da 10 e 20 mg/die si sono rivelate superiori rispetto al placebo.

La prevenzione dalle ricadute è stata dimostrata per escitalopram alla dose di 10 e 20 mg/die in pazienti che avevano risposto ad escitalopram in un periodo in aperto di 16 settimane e che hanno partecipato ad uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 24 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo. (il tempo medio per la massima concentrazione (T_{max} medio) è di 4 ore dopo dosi multiple). Ci si aspetta che la biodisponibilità assoluta di escitalopram sia di circa l'80%, come per il citalopram racemo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V_{d,β}/F) dopo somministrazione orale è circa 12 - 26 L/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è inferiore all'80% per escitalopram e per i suoi metaboliti principali.

Biotrasformazione

Escitalopram è metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. A seguito di dosi multiple le concentrazioni medie dei demetil e didemetil metaboliti sono rispettivamente del 28-31% e <5% della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente dal CYP2C19. E' possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione (t_{1/2} β) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl_{oral}) di circa 0.6 L/min. I metaboliti principali hanno un'emivita significativamente più lunga. Si prevede che escitalopram ed i suoi principali metaboliti vengano eliminati attraverso entrambe le vie, epatica (metabolica) e renale, con la maggior parte della dose escretata in forma di metaboliti nelle urine.

Linearità / non-linearità

C'è una farmacocinetica lineare. I livelli plasmatici allo steady-state vengono raggiunti in circa 1 settimana. Nella media le concentrazioni allo steady-state di 50 nmol/L (range 20-125 nmol/L) vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

Pazienti anziani (> 65 anni)

Escitalopram sembra eliminato più lentamente negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'esposizione sistemica (AUC) negli anziani è di circa 50% più elevata rispetto ai giovani volontari sani (vedere paragrafo 4.2).

Ridotta funzionalità epatica

In pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata (Criteri A e B Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione di circa il 60% più alta che nei pazienti con una funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Ridotta funzionalità renale

Con il citalopram racemo è stata osservata un'emivita più lunga ed un minor incremento dell'esposizione in pazienti con ridotta funzionalità renale (CLCR 10-53 ml/min). Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non sono state studiate, ma potrebbero essere elevate (vedere paragrafo 4.2).

Polimorfismo

E' stato osservato che gli individui lenti metabolizzatori del CYP2C19 hanno concentrazioni plasmatiche di escitalopram doppie rispetto a quelle degli individui con un metabolismo esteso. Non sono state osservate variazioni rilevanti dell'esposizione in soggetti lenti metabolizzatori del CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stato effettuato un programma completo di studi preclinici con escitalopram, in quanto gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con citalopram e escitalopram hanno mostrato un profilo simile. Pertanto tutte le informazioni su citalopram possono essere estrapolate per escitalopram.

In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotossicità sembra correlata al picco delle concentrazioni plasmatiche piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC).

Concentrazioni plasmatiche di picco a livelli di non effetto erano in eccesso (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di escitalopram era solo di 3-4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Per citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6-7 volte più alti dell'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati ad una esagerata influenza sulle amine biogene, secondaria agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, l'esatto meccanismo della cardiotossicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano avere un termine di correlazione clinico.

In alcuni tessuti è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram, ad esempio polmone, fegato ed epididimo nei ratti. Questi risultati nel fegato e nell'epididimo sono stati riportati in seguito ad esposizioni simili a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in associazione con molti farmaci cationici anfifilici. Non è noto se questo fenomeno abbia qualche rilevanza nell'uomo.

Nello studio di tossicità sullo sviluppo dei ratti, sono stati osservati effetti embriotossici (riduzione del peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) per esposizioni, in termini di AUC, in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. Non si sono verificati aumenti nella frequenza delle malformazioni.

Uno studio pre- e post-natale ha mostrato una sopravvivenza ridotta durante il periodo dell'allattamento per esposizioni in termini di AUC in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico.

I dati sugli animali hanno dimostrato che citalopram induce una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del numero di impianti, spermatozoi anormali a livelli di esposizione ben al di sopra dell'esposizione umana. Per escitalopram non sono disponibili dati sugli animali relativi a questo

aspetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Crospovidone
Povidone K30
Cellulosa microcristallina
Amido, mais pregelatinizzato
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa 6cP (E464)
titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 3000
Triacetina
Inchiostro nero:
Gommalacca (E904)
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film in blister (OPA / alluminio / PVC-alluminio), in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043190014 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 14 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190026 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190038 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190040 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190053 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190065 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 56 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190077 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 60 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190089 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 90 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190091 - " 5 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190103 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 14 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190115 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190127 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190139 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190141 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190154 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 56 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190166 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 60 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190178 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 90 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190180 - " 10 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190192 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 14 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190204 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190216 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190228 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190230 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190242 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 56 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190255 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 60 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190267 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 90 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190279 - " 15 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190281 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 14 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190293 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 20 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190305 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 28 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190317 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190329 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 50 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190331 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 56 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190343 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 60 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190356 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 90 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL
043190368 - " 20 Mg Compresse Rivestite Con Film " 100 Compresse In Blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO