
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Escitalopram Accord 5 mg compresse rivestite con film
Escitalopram Accord 10 mg compresse rivestite con film
Escitalopram Accord 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg: Ogni compressa contiene 5 mg di escitalopram (come ossalato).
10 mg: Ogni compressa contiene 10 mg di escitalopram (come ossalato).
20 mg: Ogni compressa contiene 20 mg di escitalopram (come ossalato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

5 mg: Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda, di circa 5.65 mm di diametro, biconvesse, lisce su entrambi i lati.

10 mg: Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, di circa 8.10 mm di lunghezza e 5.60 mm di larghezza, biconvesse, con incisione '1' e '0' su entrambi i lati della linea di frattura da un lato della compressa e lisce sull'altro lato.

20 mg: Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, di circa 11.60 mm di lunghezza e 7.10 mm di larghezza, biconvesse con linea di frattura su un lato e lisce sull'altro lato.

Le compresse da 10 mg e 20 mg possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento degli 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.

Escitalopram Accord compresse rivestite con film vengono somministrate in un'unica dose giornaliera e possono essere assunte con o senza cibo.

Episodi depressivi maggiori:

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

Per ottenere la risposta antidepressiva sono necessarie in genere 2-4 settimane. Dopo la risoluzione dei sintomi, è necessario un periodo di trattamento di almeno 6 mesi per il consolidamento della risposta.

Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia:

Per la prima settimana di trattamento si raccomanda una dose iniziale di 5 mg che viene poi aumentata a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

L'efficacia massima viene raggiunta dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi.

Disturbo d'ansia sociale:

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

Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico e si raccomanda un 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 la prevenzione delle recidive; i benefici del trattamento devono essere rivalutati ad intervalli regolari.

La definizione di "disturbo d'ansia sociale" si riferisce ad 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 in modo significativo con le attività professionali e sociali.

Il ruolo di questo trattamento rispetto alla terapia cognitiva comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale.

Disturbo d'ansia generalizzato:

Il dosaggio iniziale è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

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

Disturbo ossessivo-compulsivo:

Il dosaggio iniziale è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente.

Dato che il disturbo ossessivo-compulsivo è una patologia cronica, i pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente ad assicurare l'assenza di sintomi.

I benefici del trattamento e la dose devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani (> 65 anni di età):

Il dosaggio iniziale è di 5 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino ad un massimo di 10 mg al giorno, in funzione della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).

L'efficacia di Escitalopram Accord compresse rivestite con film nel disturbo d'ansia sociale non è stata valutata nei pazienti anziani.

Bambini e adolescenti (<18 anni):

Escitalopram Accord compresse rivestite con film non deve essere utilizzato nel trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della funzionalità renale:

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata non è necessario un aggiustamento del dosaggio. Si raccomanda cautela nel caso di pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (CL_{CR} inferiore a 30 ml/min.) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica:

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata si raccomanda una dose iniziale di 5 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta si raccomanda cautela ed una maggiore attenzione alla titolazione posologica (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2C19:

Nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2C19, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento. La dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2).

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento:

L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram, la dose deve essere ridotta gradualmente nell'arco di almeno una o due settimane, in modo da ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Nel caso in cui si manifestino sintomi intollerabili in seguito alla riduzione della dose o all'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad escitalopram o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Escitalopram è controindicato nei pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT o con sindrome congenita del QT lungo.

La somministrazione di escitalopram è controindicata in associazione con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

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

L'associazione di escitalopram con inibitori *reversibili* delle MAO-A (ad es. moclobemide) o con linezolid, un inibitore *non selettivo reversibile* delle MAO, è controindicata a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili alla classe terapeutica degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni:

Escitalopram Accord compresse rivestite con film non deve essere usato per il trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se tuttavia, in base alle esigenze mediche, viene comunque presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per l'eventuale comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossa:

Alcuni pazienti con disturbo da attacchi di panico possono manifestare un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio del trattamento con antidepressivi. Questa reazione paradossa di solito tende ad attenuarsi nel corso di due settimane di trattamento continuato. Si consiglia l'impiego di una dose iniziale bassa per ridurre la probabilità di un effetto ansiogeno (vedere paragrafo 4.2).

Convulsioni:

Escitalopram deve essere sospeso se il paziente manifesta per la prima volta convulsioni oppure se si verifica un aumento della frequenza delle crisi convulsive (in pazienti con 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 in pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sospesi nei pazienti che stanno per entrare in fase maniacale.

Diabete:

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). In tal caso può rendersi necessario aggiustare il dosaggio di insulina e/o di ipoglicemizzante orale.

Suicidio / ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico:

La depressione è associata ad aumento del rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a quando si verifica una remissione significativa. Poichè possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. L'esperienza clinica generale indica che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi di miglioramento della malattia.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto escitalopram possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere in comorbilità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore devono essere quindi osservate anche quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche.

E' noto che i pazienti con una storia precedente di eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono soggetti ad un maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio e devono quindi essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi relativa a studi clinici controllati verso placebo condotti impiegando farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. E' quindi necessaria una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, durante la terapia, specie nelle prime fasi del trattamento e dopo variazioni della dose.

I pazienti (e le persone coinvolte nella cura del paziente) devono essere avvertiti sulla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari o insoliti cambiamenti comportamentali e di rivolgersi immediatamente al medico curante se questi sintomi si manifestano.

Acatisia / irrequietezza psicomotoria:

L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione soggettiva spiacevole o stressante di irrequietezza e di necessità di movimento, spesso accompagnata dall'incapacità di stare seduti o fermi in piedi. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può risultare dannoso.

Iponatriemia:

L'iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata raramente con l'uso di SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. E' necessaria cautela nei pazienti a rischio, quali anziani o pazienti con cirrosi o se gli SSRI vengono usati in concomitanza con altri medicinali che possono causare iponatriemia.

Emorragia:

Durante il trattamento con SSRI sono stati riferiti casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI, specie in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare la funzione piastrinica [ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggioranza degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo], come pure nei pazienti con tendenza nota al sanguinamento.

Terapia elettroconvulsiva (ECT):

L'esperienza clinica relativa alla somministrazione concomitante di SSRI e ECT è limitata, pertanto si consiglia cautela.

Sindrome serotoninergica:

Si consiglia cautela nel caso di uso concomitante di escitalopram e medicinali con effetti serotoninergici come sumatriptan o altri triptani, tramadolo e triptofano.

In rari casi la sindrome serotoninergica è stata riportata in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Una combinazione di sintomi come agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia può indicare lo sviluppo di questa condizione. Se ciò si verifica il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente e deve essere istituito un trattamento sintomatico.

Erba di San Giovanni:

L'uso concomitante di SSRI e di preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può indurre un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento:

I sintomi da sospensione che si verificano quando si interrompe il trattamento sono frequenti, particolarmente se l'interruzione avviene bruscamente (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati alla sospensione del trattamento sono stati riportati circa nel 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti che hanno assunto placebo.

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia ed il tasso di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono state capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese 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 di entità severa.

In genere i sintomi suddetti compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali tale sintomatologia è stata osservata in pazienti che avevano accidentalmente saltato una dose.

In genere questi sintomi sono autolimitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano perdurare 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 da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento", paragrafo 4.2).

Coronaropatia:

A causa della limitata esperienza clinica, si raccomanda cautela nei pazienti con malattia coronarica (vedere paragrafo 5.3).

Prolungamento dell'intervallo QT

E' stato dimostrato che Escitalopram causa un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante il periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, incluse torsioni di punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile con ipokaliemia o con preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre malattie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1).

Si raccomanda cautela in presenza di pazienti con bradicardia significativa o in pazienti che hanno avuto recentemente un infarto miocardico acuto o un'insufficienza cardiaca non compensata.

La presenza di disturbi elettrolitici come l'ipokaliemia e l'ipomagnesemia aumenta il rischio di aritmie maligne e deve essere corretta prima che venga iniziato il trattamento con escitalopram.

Qualora vengano trattati pazienti con cardiopatia stabile, deve essere presa in considerazione una revisione dell'ECG prima di iniziare il trattamento.

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

Glaucoma ad angolo chiuso

Gli SSRI, compreso escitalopram, possono avere un effetto sul diametro pupillare con conseguente midriasi. Questo effetto midriatico potrebbe ridurre 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni controindicate:

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 gli antiaritmici di classe IA e III, gli antipsicotici (ad es. derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Inibitori non selettivi irreversibili delle MAO

Sono stati segnalati casi di reazioni gravi in pazienti sottoposti a trattamento con un SSRI in associazione con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO) ed in pazienti che avevano recentemente interrotto il trattamento con un SSRI ed avevano iniziato quello con un inibitore delle monoammino-ossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi i pazienti hanno sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di escitalopram è controindicato in associazione 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 un IMAO non selettivo irreversibile devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram.

Inibitore selettivo reversibile delle MAO-A (moclobemide)

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

Inibitore non selettivo reversibile delle MAO (linezolid)

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

Inibitore selettivo irreversibile delle MAO-B (selegilina)

E' richiesta cautela in caso di somministrazione concomitante con selegilina (inibitore MAO-B irreversibile), a causa del rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg/die sono state co-somministrate in sicurezza con il composto racemo citalopram.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

Medicinali serotoninergici

La somministrazione concomitante con medicinali ad azione serotoninergica (ad es. tramadolo, sumatriptan ed altri triptani) può indurre sindrome serotoninergica.

Medicinali che abbassano la soglia convulsiva

Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in caso di uso concomitante di altri medicinali in grado di abbassare tale soglia [ad es. antidepressivi, (triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni)], meflochina, bupropione e tramadolo.

Litio, triptofano

Sono stati riportati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono stati 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 di rimedi a base di erbe medicinali contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può indurre un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia

Quando escitalopram viene associato ad anticoagulanti orali possono manifestarsi alterazioni degli effetti anticoagulanti. 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 antinfiammatori non steroidei (FANS) può rafforzare la tendenza al sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Alcol

Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e l'alcol. Comunque, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile.

Medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia

Si richiede cautela per l'uso concomitante di medicinali che inducono ipokaliemia/ipomagnesemia in quanto queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Influenza degli altri medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram:

Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato dal CYP2C19 ma anche CYP3A4 e CYP2D6 possono contribuire al metabolismo, sebbene in misura minore. Il metabolismo del metabolita maggiore S-DCT (escitalopram demetilato) sembra essere parzialmente catalizzato dal CYP2D6.

La co-somministrazione di escitalopram con omeprazolo 30 mg una volta al giorno (un inibitore del CYP2C19) causa un moderato incremento (approssimativamente del 50%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram.

La co-somministrazione di escitalopram con cimetidina 400 mg due volte al giorno (un inibitore enzimatico generale di moderata potenza) ha indotto un moderato (circa il 70%) aumento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in associazione a cimetidina. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Si raccomanda, pertanto, cautela nell'utilizzo in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad es. omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) oppure cimetidina. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di escitalopram sulla base del 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 quando escitalopram viene somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati principalmente da questo enzima e con un indice terapeutico ristretto, ad es. flecainide, propafenone e metoprololo (quando utilizzati nell'insufficienza cardiaca), o con medicinali che agiscono a livello del sistema nervoso centrale e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6, ad es. antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aloperidolo. Un aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario.

La co-somministrazione di desipramina o di metoprololo ha indotto, in entrambi i casi, un raddoppio dei livelli plasmatici di questi due substrati del CYP2D6.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Sono disponibili solo dati clinici limitati relativi all'esposizione ad escitalopram in gravidanza. Studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Escitalopram Accord compresse rivestite con film non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di Escitalopram Accord compresse rivestite con film fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza.

I seguenti sintomi possono comparire nel neonato dopo l'uso materno di SSRI/SNRI durante gli ultimi periodi della gravidanza: sofferenza respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Tali sintomi possono essere interpretati sia come effetti serotoninergici sia come sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze si manifestano immediatamente o subito dopo (<24 ore) il parto.

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di SSRI in gravidanza, specie nell'ultima parte della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato pari a circa 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1 o 2 casi di PPHN su 1.000 gravidanze.

Allattamento:

E' atteso che escitalopram venga escreto nel latte materno umano. Di conseguenza, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento.

Fertilità

I dati provenienti da studi sugli animali hanno mostrato che citalopram può alterare la qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, i casi trattati con alcuni SSRI, hanno evidenziato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Ad oggi non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità umana..

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

Sebbene escitalopram abbia dimostrato di non influire sulle funzioni intellettive o sulla performance psicomotoria, i medicinali psicoattivi possono compromettere la capacità di giudizio e di azione.

I pazienti devono essere avvisati del rischio che possa venire influenzata la loro capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono più frequenti durante la prima o la seconda settimana di trattamento e generalmente la loro intensità e frequenza si riduce con la prosecuzione del trattamento.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse note per gli SSRI e riportate anche con escitalopram sia in studi controllati verso placebo sia in segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi, organi e frequenza.

Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici e non sono corrette per il placebo. Le frequenze sono così definite: 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 ($<1/10.000$), o 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	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento del peso corporeo
	Non comune	Diminuzione del peso corporeo
	Non nota	Iponatriemia, anoressia ²
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni anomali Donne e uomini: riduzione della libido Donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacco di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicidaria, comportamento suicidario ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Insonnia, sonnolenza, capogiri, parestesia, tremore
	Non comune	Alterazione del gusto, disturbo del sonno, sincope
	Raro	Sindrome serotoninergica
	Non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/acatisia ²
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi, disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradicardia
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT sull'elettrocardiogramma, aritmia ventricolare, comprese torsioni di punta

Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadigli
	Non comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, anomalie negli esami di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Aumento della sudorazione
	Non comune	Orticaria, alopecia, rash, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Uomini: disturbi dell'eiaculazione, impotenza
	Non comune	Donne: metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea Uomini: priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, ipertensione
	Non comune	Edema

¹ Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

² Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

Prolungamento dell'intervallo QT

Durante l'esperienza di post-commercializzazione sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, inclusa torsione di punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipokaliemia o 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 prevalentemente in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto.

Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento:

L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (specie se brusca) può comunemente causare sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente riportate sono: capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente questi eventi sono di intensità da lieve a moderata ed autolimitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono assumere connotazioni serie e/o avere una durata prolungata. Si consiglia quindi, qualora il trattamento con escitalopram non sia più necessario, di interrompere gradualmente la terapia tramite un decremento progressivo della dose (vedere paragrafi 4.2 e 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 al sito www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità:

I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati ed in molti casi implicano sovradosaggi di altri farmaci concomitanti. Nella maggioranza dei casi i sintomi erano assenti o lievi. Casi fatali di sovradosaggio di escitalopram sono stati riportati raramente con il solo escitalopram; nella maggior parte dei casi si trattava di sovradosaggio con più farmaci concomitanti. Dosi di solo escitalopram comprese tra 400 e 800 mg sono state assunte senza causare la comparsa di sintomi di grave entità.

Sintomi:

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio con escitalopram sono quelli principalmente correlati al sistema nervoso centrale (da capogiri, tremore e agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica convulsioni e coma), al sistema gastrointestinale (nausea/vomito), al sistema cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT e aritmia) e alle condizioni del bilancio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia).

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. E' necessario stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Si deve prendere in considerazione la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e l'utilizzo di carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali insieme alle consuete misure sintomatiche di supporto. Si consiglia l'esecuzione di un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) nel caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradiaritmia, in pazienti che utilizzano medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT o in pazienti con alterazioni metaboliche, ad es. compromissione epatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Codice ATC: N 06 AB 10

Meccanismo d'azione:

Escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (5-HT) con un'elevata affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico del trasportatore della serotonina, con un'affinità 1.000 volte inferiore.

Escitalopram non ha o ha una minima affinità per una serie di recettori, inclusi i recettori 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, gli adrenorecettori α_1 , α_2 , β , i recettori istaminergici H₁, i colinergici muscarinici e i 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.

Efficacia clinica:

Episodi depressivi maggiori

Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto degli episodi depressivi maggiori in tre su quattro studi a breve termine (8 settimane) in doppio cieco, controllati verso placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle recidive, 274 pazienti che avevano risposto ad un trattamento di 8 settimane con escitalopram alla dose di 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati per continuare il trattamento con escitalopram alla stessa dose o con placebo per un periodo fino a 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram, il tempo alla comparsa della ricaduta è risultato significativamente superiore rispetto al placebo durante le successive 36 settimane.

Disturbo d'ansia sociale

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

Disturbo d'ansia generalizzato

Escitalopram alle dosi di 10 e 20 mg/die si è rivelato efficace in quattro su quattro studi controllati verso placebo.

L'insieme dai dati ottenuti da tre studi con disegno simile comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 pazienti trattati con placebo, ha evidenziato che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% dei pazienti ha risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1% ed il 20,8% dei pazienti era in remissione sintomatologica. Un effetto intenso è apparso evidente a partire dalla prima settimana di trattamento.

In uno studio randomizzato di mantenimento dell'efficacia della durata compresa tra 24 e 76 settimane, condotto in 373 pazienti che avevano risposto ad un iniziale trattamento in aperto di 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia di escitalopram alla dose di 20mg/die.

Disturbo ossessivo-compulsivo

In uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco, la dose di 20 mg/die di escitalopram si è distinta dal placebo riguardo al punteggio totale della Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, sia la dose da 10 mg che quella da 20 mg di escitalopram apparivano superiori rispetto al placebo.

La prevenzione delle recidive è stata dimostrata per le dosi di 10 e 20 mg/die di escitalopram in pazienti che avevano risposto ad escitalopram in un periodo di studio in aperto della durata di 16 settimane e che avevano poi proseguito con uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo con una durata dell'osservazione di 24 settimane.

Effetti farmacodinamici:

In uno studio ECG in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in soggetti sani, la variazione rispetto al basale del QTc (correzione di Fridericia) era pari a 4,3 msec (90% IC: 2,2, 6,4) con la dose da 10 mg/die e a 10,7 msec (90% IC: 8,6, 12,8) alla dose sovraterapeutica di 30 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo. [Il tempo medio alla massima concentrazione (Tmax medio) è di 4 ore dopo dosi multiple]. Come per il composto racemico citalopram, la biodisponibilità assoluta attesa per escitalopram è di circa l'80%.

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

Escitalopram viene metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato per formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. In seguito alla somministrazione di dosi multiple, le concentrazioni medie dei metaboliti demetili e didemetili sono generalmente pari rispettivamente al 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 ($t_{1/2\beta}$) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl_{orale}) di circa 0,6 l/min. I metaboliti principali hanno un'emivita significativamente più lunga. Si presume che escitalopram ed i suoi metaboliti principali vengano eliminati sia attraverso la via epatica (metabolica) sia attraverso quella renale, e la maggior parte della dose viene escretata sotto forma di metaboliti nelle urine.

Linearità:

La farmacocinetica appare di tipo lineare. I livelli plasmatici allo stato stazionario vengono raggiunti in circa 1 settimana. Concentrazioni medie allo stato stazionario di 50 nmol/l (range 20 - 125 nmol/l) vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

Pazienti anziani (> 65 anni):

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

Compromissione della funzionalità epatica:

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (Criteri A e B di Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione

appariva di circa il 60% più elevata rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione della funzionalità renale:

Con il composto racemico citalopram è stata osservata un'emivita più lunga ed un minore aumento dell'esposizione nei pazienti con ridotta funzionalità renale (CL_{cr} 10-53 ml/min). Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non sono state studiate, ma potrebbero risultare elevate (vedere paragrafo 4.2).

Polimorfismo:

E' stato osservato che i metabolizzatori lenti del CYP2C19 hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più elevata rispetto ai metabolizzatori veloci. Non sono state osservate significative variazioni dell'esposizione nei metabolizzatori lenti rispetto al CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In studi tossicologici comparativi nel ratto, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento quando sono stati usati dosaggi che hanno indotto tossicità generale. La cardiotoxicità sembra essere correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Le concentrazioni plasmatiche di picco al livello di non effetto erano superiori (di 8 volte) a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC per escitalopram era solo di 3 – 4 volte superiore rispetto all'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Riguardo citalopram, i valori di AUC di S-enantiomero erano di 6 – 7 volte superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati ad una influenza esagerata sulle amine biogene, che è secondaria agli effetti farmacologici primari, con conseguenti effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, l'esatto meccanismo della cardiotoxicità nel ratto non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano avere un correlato clinico.

Un incremento del contenuto di fosfolipidi in alcuni tessuti, ad es. polmone, epididimo e fegato è stato osservato dopo trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram nel ratto. Questi reperti nell'epididimo e nel fegato sono stati osservati ad esposizioni simili a quelle umane. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in associazione con molti medicinali cationici anfifilici. Non è noto se tale fenomeno possa avere una qualche rilevanza significativa per l'uomo.

Nello studio di tossicità dello sviluppo condotto nel ratto sono stati osservati effetti embriotossici (ridotto peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) ad esposizioni, in termini di AUC, superiori rispetto all'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Non si sono osservati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Uno studio pre- e postnatale ha mostrato una ridotta sopravvivenza durante il periodo dell'allattamento ad esposizioni, in termini di AUC, superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico.

I dati provenienti dagli studi sugli animali hanno mostrato che citalopram causa una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del numero degli impianti e anomalie spermatiche ad esposizioni considerevolmente superiori a quelle umane. Non sono disponibili dati sugli animali relativi a questi aspetti per escitalopram.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (PH 101) (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa E-5 (E464)
Talco (E553b)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa E-15 (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister in PVC/PE/PVdC-ALU comprendente pellicola trasparente in PVC/PE/PVDC (250/25/90) e foglio di Alluminio naturale (25 micron).

La confezione blister ALU – ALU è composta da un foglio di chiusura in lega di alluminio temperato con finitura opaca, e da un foglio di formatura con pellicola in triplo strato laminato preformato a freddo.

La confezione con flacone in HDPE consiste in un contenitore in HDPE (40cc) opaco con imboccatura rotonda e ampia e dotato di chiusura in polipropilene bianco a prova di bambino con guarnizione e sigillo di induzione.

Escitalopram Accord compresse rivestite con film è disponibile nelle seguenti confezioni:

Confezioni blister contenenti

- 14 compresse (1 blister da 14)
- 28 compresse (2 blister da 14)

- 56 compresse (4 blister da 14)
- 98 compresse (7 blister da 14)

Confezioni con flacone in HDPE contenente 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited,
Sage House , 319 Pinner Road,
North Harrow Middlesex, HA1 4HF ,
Regno Unito.

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

" 10 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC 043592017
" 10 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 043592029
" 10 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC. 043592031
" 10 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC. 043592043
" 10 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in flacone HDPE – AIC. 043592056
" 10 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592070
" 10 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592082
" 10 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592094
" 10 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592106
" 20 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC. 043592118
" 20 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL- AIC. 043592120
" 20 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC. 043592132
" 20 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL – AIC. 043592144
" 20 mg compresse rivestite con film " 14 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592157
" 20 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592169
" 20 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592171
" 20 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister AL/AL – AIC. 043592183
" 20 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in flacone HDPE – AIC. 043592068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Completare con i dati nazionali.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Completare con i dati nazionali.