

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Cipralex MELTZ 10 mg orodisperzibilne tablete  
Cipralex MELTZ 20 mg orodisperzibilne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cipralex MELTZ 10 mg: ena tableta vsebuje 10 mg escitaloprama  
Cipralex MELTZ 20 mg: ena tableta vsebuje 20 mg escitaloprama

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Cipralex MELTZ 10 mg: bela do belkasta, rahlo pikčasta, ploščata, okrogla (9,5 mm) tableta s prirezanimi robovi z vtisnjenim napisom ELO na eni strani.

Cipralex MELTZ 20 mg: bela do belkasta, rahlo pikčasta, ploščata, okrogla (12,7 mm) tableta s prirezanimi robovi z vtisnjenim napisom ENO na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje epizod velike depresije.

Zdravljenje panične motnje z agorafobijo ali brez nje.

Zdravljenje socialne anksiozne motnje (socialne fobije).

Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.

Zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Varnost odmerkov, večjih od 20 mg dnevno, ni bila dokazana.

Zdravilo Cipralex MELTZ se jemlje v enkratnem dnevnem odmerku in ga je treba jemati brez hrane. Tableto je treba položiti na jezik, kjer se hitro raztopi, in se lahko zaužije brez vode. Orodisperzibilna tableta je krhka, zato je z njo potrebno ravnati previdno. Tableta nima razdelilne zareze in se ne more deliti na dva enaka odmerka. Odmerek 5 mg se jemlje v obliki filmsko obloženih tablet ali peroralnih kapljic, raztopina.

Orodisperzibilna tableta je prednostna farmacevtska oblika za bolnika, ki ima težave pri požiranju konvencionalnih tablet ali v okoliščinah, v katerih tekočine niso na voljo.

#### Epizode velike depresije

Običajni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Glede na odzivnost posameznega bolnika, se odmerek lahko poveča na največ 20 mg dnevno.

Običajno je potrebno dva do štiri tedne, da se doseže antidepresivni odziv. Po odpravi simptomov je potrebno nadaljevati z zdravljenjem vsaj še 6 mesecev, da se utrdi antidepresivni učinek.

### Panična motnja z agorafobijo ali brez nje

V prvem tednu zdravljenja se priporoča odmerek 5 mg, ki se ga nato poveča na 10 mg dnevno. Glede na posameznikov odziv se odmerek kasneje lahko poveča na največ 20 mg dnevno.

Največji učinek se doseže po treh mesecih. Zdravljenje traja več mesecev.

### Socialna anksiozna motnja

Običajni odmerek je 10 mg dnevno. Običajno so potrebni 2 do 4 tedni za olajšanje simptomov. Glede na bolnikov odziv na zdravljenje se lahko odmerek zniža na 5 mg ali poveča na največ 20 mg dnevno.

Socialna anksiozna motnja je duševna motnja s kroničnim potekom, zato je priporočljivo trajanje zdravljenja 12 tednov, kar utrdi odziv. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, so proučili dolgotrajno zdravljenje do 6 mesecev. Pri posameznikih se ga lahko uvede zaradi preprečevanja ponovitve bolezni, potrebno pa je redno obdobjno ocenjevanje koristnosti zdravljenja.

Socialna anksiozna motnja je dobro opredeljena diagnostična terminologija specifične motnje, ki se je ne sme zamenjevati s pretirano sramežljivostjo. Zdravljenje z zdravili je indicirano le, če motnja pomembno moti poklicne in socialne dejavnosti.

Mesto zdravljenja z zdravili v primerjavi z vedenjsko kognitivno terapijo še ni bilo ocenjeno. Zdravljenje z zdravili je del celostnega terapevtskega pristopa.

### Generalizirana anksiozna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek zviša do največ 20 mg dnevno.

Dolgotrajno zdravljenje odzivnih bolnikov so vsaj 6 mesecev preučevali pri bolnikih, ki so dobivali 20 mg dnevno. Koristnost zdravljenja in odmerke je potrebno ocenjevati v rednih časovnih razmakih. (glejte poglavje 5.1).

### Obsesivno-kompulzivna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek zviša do največ 20 mg dnevno.

Ker je obsesivno-kompulzivna motnja kronična bolezen, je potrebno bolnike zdraviti dovolj dolgo, da simptomi zagotovo preidejo.

Koristnost zdravljenja in odmerke je potrebno ocenjevati v rednih časovnih razmakih (glejte poglavje 5.1).

### Starejši bolniki (> 65 let)

Začetni odmerek je 5 mg enkrat dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek zviša do največ 10 mg dnevno (glejte poglavje 5.2).

Pri tej populaciji učinkovitosti zdravila Ciprex MELTZ pri socialni anksiozni motnji še niso preučevali.

### Otroci in mladostniki (< 18 let)

Zdravila Ciprex MELTZ se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

### Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

Priporočljiva je previdnost pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ( $CL_{CR}$  manj kot 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

### Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočljivi začetni dnevni odmerek v prvih dveh tednih 5 mg. Glede na odzivnost posameznega bolnika, se lahko odmerek zviša na 10 mg dnevno. Pri bolnikih z močno okrnjenim delovanjem jeter je priporočljiva še posebna pozornost in previdnost pri prilagajanju odmerkov (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki s počasnim presnavljanjem CYP2C19

Za bolnike, ki počasi presnavljajo prek CYP2C19, je priporočeni začetni dnevni odmerek 5 mg v prvih dveh tednih zdravljenja. Glede na odzivnost posameznega bolnika lahko odmerek povečamo na 10 mg (glejte poglavje 5.2).

#### Odtegnitveni simptomi opaženi ob prenehanju zdravljenja

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je potrebno izogibati. Da bi zmanjšali tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov ob prenehanju zdravljenja z escitalopramom, je potrebno odmerek postopno zniževati v obdobju najmanj enega do dveh tednov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po znižanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, kaže razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s prej predpisanim odmerkom. Zdravnik lahko nato nadaljuje z nižanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za escitalopram ali katerokoli pomožno snov.

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoamino oksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja serotoninskega sindroma z agitacijo, tremorjem, hipertermijo itd (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija escitaloprama z *reverzibilnimi* zaviralci MAO A (npr. moklobemid) ali z *neselektivnim reverzibilnim* zaviralcem MAO linezolidom je kontraindicirana zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.5).

Escitalopram je kontraindiciran pri bolnikih, za katere vemo, da imajo podaljšan interval QT ali prirojen sindrom dolgega QT.

Escitalopram je kontraindiciran skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Naslednja posebna opozorila in ukrepi se nanašajo na zdravila iz skupine SSRI (selektivni zaviralci privzema serotonina).

#### Uporaba pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti

Zdravila Ciprex MELTZ ne smete uporabiti za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 leta. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogosteje opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, morate bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, odraščanjem, kognitivnim in vedenjskim razvojem.

#### Paradokсна anksioznost

Nekateri bolniki s panično motnjo lahko doživijo na začetku zdravljenja z antidepresivnimi zdravili okrepitev simptomov anksioznosti. Ta paradokсна reakcija običajno mine po prvih dveh tednih neprekinjenega zdravljenja. Priporočen je nižji začetni odmerek, da se zniža možnost anksiozenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

#### Napadi/krči

Escitalopram je potrebno ukiniti, če se pri bolniku prvič pojavijo napadi s krči ali če se pogostnost takih napadov poveča (pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Zdravilom iz skupine SSRI se je potrebno izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je potrebno natančno spremljati.

### Manija

Pri bolnikih z manijo ali hipomanijo v anamnezi je potrebna previdnost pri zdravljenju z zdravili iz skupine SSRI. V primeru da bolnik preide v manično fazo, je potrebno zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI prekiniti.

### Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje z zdravili iz skupine SSRI spremeni glikemični nadzor (hipoglikemija ali hiperglikemija). Morda bo potrebna prilagoditev odmerka insulina oziroma peroralnih antidiabetikov.

### Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje zdravilo Cipralel MELTZ. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je treba torej izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba. Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba zdravil iz razreda SSRI in SNRI je povezana z razvojem akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten oziroma moteč občutek nemira in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost mirnega sedenja ali stanja. Za ta občutek je najbolj verjetno, da se bo pojavil v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je povečanje odmerka lahko škodljivo.

### Hiponatriemija

Hiponatriemija, ki verjetno nastane zaradi nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), je bila redko opisana v zvezi z jemanjem SSRI in se večinoma popravi po prekinitvi jemanja zdravila. Previdnost je potrebna pri ogroženih bolnikih, kot so starejši bolniki ali bolniki s cirozo oziroma pri uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki lahko povzročajo hiponatriemijo.

### Krvavitve

Pri zdravilih iz skupine SSRI so poročali o kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpura. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila iz skupine SSRI, je potrebna previdnost; predvsem ob sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, zdravil, za katere je znano da vplivajo na funkcijo trombocitov (kot npr.

atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol) ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

#### EKT (elektrokonvulzivno zdravljenje)

Previdnost je priporočljiva pri sočasni uporabi zdravil iz skupine SSRI in elektrokonvulzivnim zdravljenjem, ker so na voljo le omejene klinične izkušnje.

#### Serotoninski sindrom

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi escitaloprama in zdravil s serotonergičnimi učinki, kot so sumatriptan in drugi triptani, tramadol in triptofan.

V redkih primerih so poročali o serotoninskem sindromu pri bolnikih, ki so hkrati jemali SSRI in serotonergična zdravila. Kombinacija simptomov, kot so vznemirjenost, tremor, mioklonus in hipertermija lahko kažejo na razvoj tega stanja. V takem primeru je potrebno zdravljenje s SSRI in serotonergičnimi zdravili takoj prekiniti ter uvesti simptomatično zdravljenje.

#### Šentjanževka

Sočasna uporaba zdravil iz skupine SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) lahko privede do pogostejšega pojavljanja neželenih reakcij (glejte poglavje 4.5).

#### Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja

Ob prenehanju zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je to nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja pojavili pri približno 25 % bolnikov, zdravljenih z escitalopramom, in pri približno 15 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tveganje za odtegnitvene simptome je lahko povezano s številnimi dejavniki, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom zdravila in hitrostjo nižanja odmerka. Najpogosteje so navajali naslednje reakcije: omotico, zaznavne motnje (vključno s parestezijami in občutkom elektriziranja), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali tesnoba, siljenje na bruhanje in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi.

Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prenehanju zdravljenja, zelo redko pa so poročali o teh simptomih tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek.

Na splošno ti simptomi minejo sami od sebe, običajno preidejo v dveh tednih, pri nekaterih posameznikih pa lahko vztrajajo dlje časa (2-3 mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je ob prenehanju zdravljenja torej priporočljivo postopno nižanje odmerka escitaloprama v obdobju več tednov ali mesecev (glejte "Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja", poglavje 4.2).

#### Koronarna srčna bolezen

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj je potrebna previdnost pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (glejte poglavje 5.3).

#### Podaljšanje intervala QT

Ugotovljeno je bilo, da escitalopram povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT. V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji, vključno s torsades de pointes, zlasti pri bolnikih ženskega spola, pri tistih s hipokalemijo ter pri bolnikih z že prej prisotnim podaljšanjem intervala QT ali drugimi srčnimi boleznimi (glejte poglavja 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 in 5.1).

Previdnost je potrebna pri bolnikih s klinično pomembno bradikardijo, pri bolnikih z nedavnim akutnim miokardnim infarktom ali z nekompenzirano srčno odpovedjo.

Elektrolitično neravnovesje, kot sta hipokalemija ali hipomagnezija, poveča tveganje za maligne aritmije, zato ga je potrebno urediti pred začetkom zdravljenja z escitalopramom.

Kadar zdravimo bolnike s stabilno srčno boleznijo, kaže pred začetkom zdravljenja razmisliti o EKG preiskavi.

Če se med zdravljenjem z escitalopramom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba zdravlilo ukiniti in opraviti EKG preiskavo.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### **Farmakodinamične interakcije**

###### Kombinacije, ki so kontraindicirane:

###### *Ireverzibilni neselektivni zaviralci MAO*

Opisani so primeri resnih reakcij pri bolnikih, ki so sočasno jemali SSRI in neselektivne ireverzibilne zaviralce monoaminooksidaze (MAO) in pri bolnikih, katerim je bilo zdravljenje s SSRI prekinjeno pred kratkim in uvedeno tovrstno zdravljenje z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3). V nekaterih primerih se je pri bolnikih razvil serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO. Escitalopram se sme uvesti 14 dni po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnimi zaviralci MAO. Pred začetkom zdravljenja z neselektivnim ireverzibilnim zaviralcem MAO mora miniti vsaj 7 dni od ukinitve zdravljenja z escitalopramom.

###### *Reverzibilni selektivni zaviralec MAO-A (moklobemid)*

Zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma je kombinacija escitaloprama in zaviralca MAO-A, kot je moklobemid, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V primeru, da je takšna kombinacija potrebna, je treba začeti z najnižjim priporočljivim odmerkom ob skrbnejšem kliničnem nadzoru.

###### *Reverzibilni neselektivni zaviralec MAO (linezolid)*

Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni zaviralec MAO in se ga ne sme dajati bolnikom, ki se zdravijo z escitalopramom. Če pa se kombinacija pokaže kot potrebna, ga je potrebno dajati v minimalnih odmerkih, ob skrbnem kliničnem spremljanju (glejte poglavje 4.3).

###### *Podaljšanje intervala QT*

Farmakokinterične in farmakodinamične raziskave, ki bi primerjale escitalopram v kombinaciji z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, niso bile opravljene. Aditivnega učinka escitaloprama in teh zdravil ni moč izključiti, zato je kontraindicirana sočasna uporaba escitaloprama in zdravil, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, določena antimikrobna sredstva (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, zdravila proti malariji, zlasti halofantrin), določeni antihistaminiki (astemizol, mizolastin) itd.

###### Kombinacije, kjer je potrebna previdnost pri uporabi:

###### *Ireverzibilni selektivni zaviralec MAO-B (selegilin)*

Ob sočasni uporabi selegilina (ireverzibilni zaviralec MAO-B) je potrebna previdnost zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma. Odmerki selegilina do 10 mg na dan ob sočasnem jemanju racemata citaloprama so bili varni.

###### *Serotonergična zdravila*

Sočasna uporaba serotonergičnih zdravil (npr. tramadol, sumatriptan in drugi triptani) lahko privede do serotoninskega sindroma.

###### *Zdravila, ki znižujejo prag za napade/krče*

Zdravila iz skupine SSRI lahko znižajo prag za napade/krče. Previdnost je priporočljiva ob sočasni uporabi drugih zdravil, ki tudi lahko znižujejo prag za krče (npr. antidepresivi (triciklični, SSRI), nevroleptiki (fenotiazini, tioksanteni in butirofenoni), meflokvini, bupropion in tramadol).

### *Litij, triptofan*

Obstajajo poročila o povečanem učinku SSRI ob sočasnem dajanju litija ali triptofana, zato je pri sočasni uporabi teh zdravil in SSRI potrebna previdnost.

### *Šentjanževka*

Sočasna uporaba zdravil iz skupine SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) lahko privede do povečanega pojavljanja neželenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

### *Krvavitve*

Ob kombinaciji escitaloprama in peroralnih antikoagulantov lahko pride do spremenjenih antikoagulantnih učinkov. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulate, moramo ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja z escitalopramom skrbno spremljati koagulacijo (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko poveča nagnjenost h krvavitvam (glejte poglavje 4.4).

### *Alkohol*

Ob sočasni uporabi escitaloprama in alkohola ni pričakovati farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij; vendar pa se, kot pri drugih psihotropnih zdravilih, kombinacijo z alkoholom odsvetuje.

## **Farmakokinetične interakcije**

### Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprama

Presnova escitaloprama v glavnem poteka preko CYP2C19. V presnovi lahko sodelujeta tudi CYP3A4 in CYP2D6, vendar v manjšem obsegu. Razgradnja glavnega presnovka S-DCT (demetiliran escitalopram) se verjetno delno katalizira preko CYP2D6.

Sočasna uporaba escitaloprama in omeprazola (zaviralec CYP2C19) 30 mg enkrat dnevno je povzročila zmerno (približno 50 %) zvišanje plazemskih koncentracij escitaloprama.

Sočasna uporaba escitaloprama in cimetidina (zmerno močen splošni zaviralec encimov) 400 mg dvakrat dnevno je povzročila zmerno (približno 70 %) zvišanje plazemskih koncentracij escitaloprama. Pri uporabi escitaloprama v kombinaciji s cimetidinom je priporočljiva previdnost. Morda bo potrebno prilagoditi odmere.

Previdnost je torej potrebna pri sočasni uporabi zaviralcev CYP2C19 (npr. omeprazola, esomeprazola, fluvoksamina, lansoprazola, tiklopidina) ali cimetidina. Na osnovi opazovanja stranskih učinkov med sočasnim zdravljenjem bo morda potrebno znižati odmere escitaloprama.

### Vpliv escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil

Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Potrebna je previdnost ob sočasni uporabi escitaloprama in zdravil, katerih presnova večinoma poteka preko tega encima in tistih, ki imajo ozko terapevtsko okno, kot npr. flekainid, propafenon, in metoprolol (kadar se ga uporablja za srčno popuščanje). Podobno velja za nekatera zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje in se v glavnem presnavljajo preko CYP2D6, npr. antidepresivi, kot so desimipramin, klomipramin in nortriptilin ali antipsihotiki, kot so risperidon, tioridazin in haloperidol. Morda je potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasna uporaba z desimipraminom ali metoprololom je imela v obeh primerih za posledico dvakratno povišanje plazemskih ravni teh dveh substratov encima CYP2D6.

Študije *in vitro* so pokazale, da escitalopram lahko slabi zaviranje CYP2C19. Pri sočasnem dajanju zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C19, je potrebna previdnost.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Za escitalopram so na voljo le omejeni klinični podatki o uporabi pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. V študijah reproduktivne toksičnosti escitaloprama so bili pri podganah ugotovljeni embrio-

fetotoksični učinki, vendar brez povečanja pojavnosti malformacij (glejte poglavje 5.3). Zdravila Cipralex MELTZ ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in le po tehtnem premisleku o tveganju in koristih.

Potrebno je opazovati novorojenčke mater, ki z jemanjem zdravila Cipralex MELTZ nadaljujejo tudi v kasnejših obdobjih nosečnosti, še zlasti v tretjem trimesečju. Nenadnemu prenehanju zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Pri novorojenčkih žensk, ki so v kasnejših obdobjih nosečnosti jemale SSRI/SNRI, so navajali naslednje učinke: dihalno stisko, cianozo, apnejo, napade/krče, nestabilno telesno temperaturo, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemijo, hipertonijo, hipotonijo, hiperrefleksijo, tremor, živčnost, razdražljivost, letargijo, neprestan jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotonergičnih učinkov ali odtegnitveni simptomi. V večini primerov do zapletov pride takoj ali kmalu (< 24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki nakazujejo, da bi lahko uporaba zdravil iz skupine SSRI v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, povečala tveganje za nastanek persistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN). Opazovano tveganje je bilo približno 5 primerov na 1.000 nosečnosti. V splošni populaciji se pojavita od 1 do 2 primera PPHN na 1.000 nosečnosti.

#### Dojenje

Pričakovati je, da se bo escitalopram izločal v materinem mleku, torej dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo.

#### Plodnost

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila primerov pri ljudeh, ki so jemali nekatere SSRI so pokazala, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen. Vpliv na plodnost pri človeku doslej še ni bil opažen.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Čeprav je bilo ugotovljeno, da escitalopram ne vpliva na intelektualne funkcije ali psihomotorične sposobnosti, lahko katerokoli psihoaktivno zdravilo oslabi presojo ali sposobnosti. Bolnike je potrebno opozoriti na možno tveganje za vpliv zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so najpogostejši v prvem ali drugem tednu zdravljenja, v nadaljevanju zdravljenja pa se njihova intenzivnost in pogostnost običajno zmanjšata.

#### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodaj so navedeni (po organskih sistemih in pogostnosti) neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavljajo pri SSRI in o katerih so poročali tudi pri escitalopramu bodisi v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, bodisi v obliki spontanah post-marketingških poročil.

Pogostnost pojavljanja je povzeta po kliničnih študijah in ni korigirana glede na placebo.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	neustrezno izločanje ADH
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan tek, povečan tek, povečanje telesne mase
	občasni	zmanjšanje telesne mase



	neznana pogostnost	hiponatriemija, anoreksija <sup>2</sup>
Psihiatrične motnje	pogosti	tesnoba, nemir, nenavadne sanje ženske in moški: zmanjšan libido ženske: anorgazmija
	občasni	bruksizem, vznemirjenost, živčnost, panični napad, zmedenost
	redki	napadalnost, depersonalizacija, halucinacije
	neznana pogostnost	manija, samomorilne misli, samomorilno vedenje <sup>1</sup>
Bolezni živčevja	pogosti	nespečnost, zaspanost, omotica, parastezije, tremor
	občasni	motnje okusa, motnje spanja, sinkopa
	redki	serotoninski sindrom
	neznana pogostnost	diskinezije, motnje gibov, konvulzije, psihomotorični nemir/akatizija <sup>2</sup>
Očesne bolezni	občasni	midriaza, motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Srčne bolezni	občasni	tahikardija
	redki	bradikardija
	neznana pogostnost	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, ventrikularna aritmija, vključno s torsades de pointes
Žilne bolezni	neznana pogostnost	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	sinuzitis, zehanje
	občasni	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzeja
	pogosti	driska, zaprtje, bruhanje, suha usta
	občasni	krvavitve v prebavilih (vključno z rektalno krvavitvijo)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatitis, neustrezne vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	pogosti	močnejše potenje
	občasni	urtikarija, alopecija, izpuščaj, pruritus
	neznana pogostnost	ekhimoze, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija, mialgija
Bolezni sečil	neznana pogostnost	zastoj urina
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	moški: motnje ejakulacije, impotenca
	občasni	ženske: metroragija, menoragija
	neznana pogostnost	galaktoreja moški: priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost, pireksija
	občasni	edem

<sup>1</sup> Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z escitalopramom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

<sup>2</sup> Ta neželena učinka so poročali za terapevtski razred SSRI.

### Razredni učinek

Epidemiološke študije, opravljene večinoma pri bolnikih, starejših od 50 let, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki dobivajo zdravila iz skupine SSRI in TCA. Mehanizem, ki privede do tega tveganja, ni znan.

### Odtegnitveni simptomi ob prenehanju zdravljenja

Prenehanje zdravljenja s SSRI/SNRI (še zlasti če je nenadno) običajno privede do odtegnitvenih simptomov. Najpogosteje so navajali naslednje neželene reakcije: omotico, zaznavne motnje (vključno s parestezijami in občutkom elektriziranja), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), vznemirjenost ali tesnoba, siljenja na bruhanje in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, drisko, palpitacije, čustveno nestabilnost, razdražljivost in motnje vida. Na splošno so ti odzivi blagi do zmerni in minejo sami od sebe, pri nekaterih bolnikih pa so lahko resnejši in/ali trajajo dlje časa. Priporoča se postopno prenehanje z zniževanjem odmerkov, ko zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Podaljšanje intervala QT

V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s torsades de pointes, pretežno pri bolnikih ženskega spola, pri tistih s hipokalemijo, ter pri bolnikih z že prej prisotnim podaljšanjem intervala QT ali drugimi boleznimi srca (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 in 5.1).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Toksičnost

Klinični podatki o prevelikem odmerjanju escitaloprama so omejeni, veliko primerov pa vključuje tudi sočasne prekomerne odmerke drugih zdravil. V večini primerov so navajali blage simptome ali nobenih simptomov oziroma so bili simptomi blagi. Če je šlo izključno za escitalopram, so o smrtnih primerih zaradi prekomernega odmerka redko poročali; večina primerov je obsegala sočasni prekomerni odmerek drugih zdravil. Uporaba odmerkov od 400 mg do 800 mg escitaloprama samega ni povzročila hudih simptomov.

#### Simptomi

Simptomi, ki so jih opazili pri dokumentiranem prekomernem odmerku escitaloprama, so obsegali simptome, ki so v glavnem povezani z osrednjim živčevjem (od omotice, tremorja in vznemirjenosti do redkih primerov serotoninškega sindroma, konvulzij in kome), prebavili (siljenje na bruhanje/bruhanje), srčno-žilnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala QT in aritmija) in ravnovesnim stanjem elektrolitov v tekočinah (hipokaliemija, hiponatriemija).

#### Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Potrebno je vzdrževanje dihalne poti, primerne oksigenacije in dihanja. Treba je razmisliti o izpiranju želodca in uporabi aktivnega oglja. Izpiranje želodca je treba opraviti čim prej po zaužitju zdravila. Priporočljivo je spremljanje vitalnih znakov in srčnega delovanja ter uvedba splošnih podpornih ukrepov.

EKG nadzor v primeru prevelikega odmerka je priporočljiv pri bolnikih s kongestivno odpovedjo srca/bradikardijami, pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki podaljšajo interval QT, ali pri bolnikih s presnovnimi spremembami, npr. z okvaro jeter.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina

Oznaka ATC: N 06 AB10

#### Način delovanja

Escitalopram je selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (5-HT) z veliko afiniteto za primarna mesta vezave. S tisočkrat manjšo afiniteto se veže tudi na alosterična mesta serotoninškega prenosnika. Escitalopram nima ali pa ima le malo afinitete za množico receptorjev, kot so 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, ter dopaminske D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub> receptorje,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ -adrenoreceptorje, histaminske receptorje H<sub>1</sub>, holinergične muskarinske, benzodiazepinske in opioidne receptorje.

Zaviranje ponovnega privzema 5-HT je edini verjetni način delovanja escitaloprama, ki pojasnjuje njegove farmakološke in klinične učinke.

#### Farmakodinamični učinki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani EKG študiji, opravljeni na zdravih osebah, je bila sprememba QTc glede na izhodišče (Fridericiova korekcija) 4,3 ms (90% CI: 2,2 - 6,4) pri odmerku 10 mg dnevno in 10,7 ms (90% CI: 8,6 - 12,8) pri odmerku 30 mg dnevno (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 in 4.9).

#### Klinična učinkovitost

##### *Velike depresivne epizode*

Escitalopram je bil dokazano učinkovit v akutnem zdravljenju velikih depresivnih epizod v treh od štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kratkotrajnih (8-tedenskih) študijah. V dolgotrajni študiji preprečevanja ponovitve bolezni je bilo 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko odprto zdravljenje z escitalopramom 10 ali 20 mg dnevno, naključno razdeljenih v skupino, ki je prejela enak odmerek zdravila kot prej ali pa v skupino s placebom; študija je trajala do 36 tednov. V tej študiji je pri bolnikih, ki so v obdobju 36 tednov prejeli escitalopram, preteklo bistveno več časa do ponovitve bolezni kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

##### *Socialna anksiozna motnja*

Escitalopram je bil učinkovit tako v treh kratkotrajnih študijah (12 tednov), kot tudi pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni študiji preprečevanja ponovitve socialne anksiozne motnje. V 24 tedenski študiji določanja odmerkov so dokazali učinkovitost tako 5 mg kot 10 mg in 20 mg escitaloprama dnevno.

##### *Generalizirana anksiozna motnja*

Escitalopram je bil učinkovit v odmerkih 10 mg in 20 mg dnevno v vseh štirih s placebom nadzorovanih študijah.

Po združenih podatkih iz treh študij s podobno zasnovo, ki so zajele 421 bolnikov, zdravljenih z escitalopramom in 419 bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo odzivnih 47,5 % in 28,9 % bolnikov, v remisiji pa je bilo 37,1 % in 20,8 % bolnikov. Učinek je bil opazen od 1. tedna dalje.

Vzdrževalna učinkovitost escitaloprama v odmerku 20 mg dnevno je bilo dokazano v randomizirani, 24- do 76-tedenski študiji vzdrževanja učinkovitosti; opravljena je bila pri 373 bolnikih, ki so se odzvali v začetnem 12-tedenskem odprtem obdobju zdravljenja.

##### *Obsesivno-kompulzivna motnja*

V randomizirani, dvojno slepi klinični študiji se je glede na skupni rezultat Y-BOCS escitalopram v odmerku 20 mg razlikoval od placeba po 12 tednih. Po 24 tednih sta oba odmerka escitaloprama, tako 10, kot 20 mg dnevno, pokazala kot superiorna v primerjavi s placebom.

Preprečevanje poslabšanja je bilo dokazano za odmerka 10 in 20 mg escitaloprama dnevno pri bolnikih, ki so se v 16-tedenskem odprtem obdobju odzvali na escitalopram in nato nadaljevali s 24-tedenskim randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim obdobjem.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Absorpcija je skoraj popolna in neodvisna od zaužitja hrane. (Srednji čas do najvišje koncentracije v plazmi (povprečni  $t_{max}$ ) je 4 ure po večkratnih odmerkih.) Kot pri racematu citalopramu, naj bi bila pričakovana absolutna biološka razpoložljivost escitaloprama okoli 80 %.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve ( $V_{d,B}/F$ ) po peroralnem jemanju je 12 do 26 l/kg.

Vezava na plazemske beljakovine za escitalopram in njegove glavne presnovke je nižja od 80 %.

#### Biotransformacija

Escitalopram se presnavlja v jetrih v demetilirane in didemetilirane presnovke. Oboji so farmakološko aktivni. Alternativno se dušik lahko oksidira v dušikove oksidne presnovke. Tako osnovna spojina kot presnovki se delno izločajo kot glukuronidi. Po večkratnih odmerkih so povprečne koncentracije demetiliranih in didemetiliranih presnovkov navadno 28-31 % oziroma < 5 % koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama v demetilirane presnovke poteka prvenstveno preko CYP2C19, nekoliko pa mogoče sodelujeta tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

#### Izločanje

Razpolovni čas eliminacije ( $t_{1/2B}$ ) po večkratnih odmerkih je okoli 30 ur in plazemski očistek po peroralnem odmerjanju ( $Cl_{oral}$ ) je okoli 0,6 l/min). Glavni presnovki imajo pomembno daljši razpolovni čas. Predvideva se, da se escitalopram in njegovi glavni presnovki izločajo tako preko jeter (presnovno) kot preko ledvic, pri čemer se večina odmerka izloči v urinu v obliki presnovkov.

Farmakokinetika je linearna. Ravnesje v plazmi se doseže približno v enem tednu. Povprečna ravnesna koncentracija 50 nmol/l (razpon 20 do 125 nmol/l) je dosežena po odmerku 10 mg dnevno.

#### Starejši bolniki (> 65 let)

Escitalopram se, kot kaže, pri starejših bolnikih izloča počasneje kot pri mlajših. Sistemska izpostavljenost (AUC) je pri starejših za 50 % višja kot pri mladih zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

#### Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh kriterija A in B) je bil razpolovni čas escitaloprama približno dvakrat daljši, izpostavljenost pa približno 60 % večja, kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

#### Zmanjšano delovanje ledvic

Z racematom citaloprama so opazili daljši razpolovni čas in nekoliko povečano izpostavljenost pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ( $CL_{cr}$  10-53 ml/min). Plazemskih koncentracij presnovkov niso preučevali, vendar so lahko povišane (glejte poglavje 4.2).

#### Polimorfizem

Opazili so, da so imeli bolniki s počasno presnovo glede na CYP2C19 imeli dvakrat višjo koncentracijo escitaloprama v plazmi kot bolniki s hitro presnovo; pri bolnikih s počasno presnovo glede na CYP2D6 niso opazili pomembnejše spremembe glede izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Z escitalopramom niso opravili celotnih standardnih predkliničnih študij, ker so premostitvene toksikokinetične in toksikološke študije, izvedene s citalopramom in z escitalopramom na podganah, pokazale podoben profil obeh. Zato se lahko vse podatke za citalopram ekstrapolira tudi za escitalopram.

V primerjalnih toksikoloških študijah pri podganah sta escitalopram in citalopram po več tednih zdravljenja z odmerki, ki so povzročili splošno zastrupitev, povzročila toksične učinke na srčni mišici, vključno z zastoječnim srčnim popuščanjem. Kardiotoksičnost bi naj bila povezana z vrhovi plazemskih koncentracij, ne pa s sistemsko izpostavljenostjo (AUC). Vrhovi plazemskih koncentracij, ko ni bilo opaziti nobenega učinka, so bili osemkrat večji od doseženih v klinični uporabi, medtem ko je bila AUC za escitalopram samo tri- do štiri krat večja od izpostavljenosti, doseženi v klinični uporabi. Za citalopram so bile AUC vrednosti za S-enantiomer šest- do sedemkrat večje od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Ti rezultati so bili verjetno povezani s povečanim vplivom na biogene amine oziroma sekundarno na primarne farmakološke učinke, ki so se odražali v hemodinamičnih učinkih (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishēmiji; vendar natančen mehanizem kardiotoksičnosti pri podganah ni jasn. Klinične izkušnje s citalopramom in podatki iz kliničnih preskušanj z escitalopramom ne nakazujejo na klinično vzajemno povezanost teh ugotovitev.

Ugotovili so povečano vsebnost fosfolipidov v nekaterih tkivih (pljuča, obmodek, jetra) pri podgani po dolgotrajnem zdravljenju z escitalopramom in s citalopramom. Spremembe v obmodku in jetrih so

opazili pri podobni izpostavljenosti kot pri človeku. Po prenehanju zdravljenja je učinek obraten. Akumulacijo fosfolipidov (fosfolipidoza) pri živalih so opazili pri številnih kationskih ampifilnih zdravilih. Ni znano, če je ta fenomen pomemben tudi za človeka.

V študijah razvojne toksičnosti pri podganah so opazili embriotoksične učinke (zmanjšano fetalno maso in reverzibilno zakasnitev zakostenevanja) pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki je presegala izpostavljenost pri klinični uporabi. Povečane pojavnosti malformacij niso opazili. Pred- in poporodna študija je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem dojenja pri izpostavljenosti, izraženi z AUC, ki presega izpostavljenost pri klinični uporabi.

Podatki pri živalih so pokazali, da citalopram povzroči zmanjšanje indeksa plodnosti in indeksa nosečnosti, zmanjšanje števila implantacij in nenormalno spermo pri izpostavljenosti, ki presega izpostavljenost pri ljudeh. Za escitalopram ni na voljo podatkov pri živalih, ki bi bili povezanih s tem vidikom.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
hipromeloza  
bazični butilmetakrilat, kopolimer  
magnezijev stearat  
manitol  
krospovidon  
natrijev hidrogenkarbonat  
citronska kislina, brezvodna  
naravna in umetna aroma mete  
sukraloza (E955)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijasti pretisni omot pakiran v škatlo z 12, 30 ali 60 orodisperzibilnimi tabletami na škatlo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Titova cesta 8  
SI-2000 Maribor  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

10 mg: 5363-I-1023/12  
20 mg: 5363-I-1024/12

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

03.05.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.09.2012