

1. IME ZDRAVILA

Otigem 10 mg filmsko obložene tablete

Otigem 15 mg filmsko obložene tablete

Otigem 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg escitaloprama (v obliki oksalata).

Ena tableta vsebuje 15 mg escitaloprama (v obliki oksalata).

Ena tableta vsebuje 20 mg escitaloprama (v obliki oksalata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

10 mg: Bele, ovalne, filmsko obložene tablete z oznako »E9CM« na eni strani in razdelilno zarezo ter oznako »10« na drugi strani (ena številka na vsaki strani razdelilne zareze)

15 mg: Bele, ovalne, filmsko obložene tablete z oznako »E9CM« na eni strani in razdelilno zarezo ter oznako »15« na drugi strani (ena številka na vsaki strani razdelilne zareze)

20 mg: Bele, ovalne, filmsko obložene tablete z oznako »E9CM« na eni strani in razdelilno zarezo ter oznako »20« na drugi strani (ena številka na vsaki strani razdelilne zareze)

Tablete se lahko delijo na enake odmerke.

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

Odmerjanje

Varnosti odmerkov, večjih od 20 mg, niso dokazali.

Epizode velike depresije

Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odzivnost posameznega bolnika lahko odmerek povečate na največ 20 mg na dan.

Navadno je potrebno od 2 do 4 tedne, da se doseže antidepresivni odziv. Ko se simptomi odpravijo, je treba zdravljenje nadaljevati vsaj še 6 mesecev, da se odziv utrdi.

Panična motnja z agorafobijo ali brez nje

V prvem tednu zdravljenja se priporoča odmerek 5 mg, ki ga nato povečate na 10 mg na dan. Odmerek lahko glede na posameznikov odziv pozneje povečate na največ 20 mg na dan.

Največja učinkovitost se doseže po približno treh mesecih. Zdravljenje traja več mesecev.

Socialna anksiozna motnja

Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Navadno je potrebno od 2 do 4 tedne, da se olajšajo simptomi. Odmerek lahko glede na bolnikov odziv na zdravljenje zmanjšate na 5 mg ali povečate na največ 20 mg na dan.

Socialna anksiozna motnja je bolezen s kroničnim potekom, zato je priporočeno zdravljenje 12 tednov, da se odziv utrdi. Dolgotrajno zdravljenje odzivnih bolnikov so preučevali 6 mesecev in lahko pri posameznikih pride v poštev za preprečevanje ponovitve bolezni, potrebno pa je redno ocenjevanje koristi zdravljenja.

Socialna anksiozna motnja je dobro opredeljena diagnostična terminologija za specifično motnjo, ki se ne sme zamenjati s čezmerno sramežljivostjo. Farmakoterapija je indicirana samo, če motnja zelo moti poklicne in družbene dejavnosti.

Pomembnosti takega zdravljenja v primerjavi z vedenjsko kognitivno terapijo niso ocenili. Farmakoterapija je del celostnega terapevtskega pristopa.

Generalizirana anksiozna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odzivnost posameznega bolnika lahko odmerek povečate na največ 20 mg na dan.

Dolgotrajno zdravljenje odzivnih bolnikov, ki so prejeli 20 mg na dan, so preučevali vsaj 6 mesecev. Koristi zdravljenja in odmerek je treba ocenjevati v rednih časovnih presledkih (glejte poglavje 5.1).

Obsesivno-kompulzivna motnja

Začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Glede na odzivnost posameznega bolnika lahko odmerek povečate na največ 20 mg na dan.

Ker je obsesivno kompulzivna motnja kronična bolezen, je treba bolnike zdraviti dovolj dolgo, da simptomi popolnoma izginejo.

Koristi zdravljenja in odmerek je treba ocenjevati v rednih časovnih presledkih (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (> 65 let)

Začetni odmerek je 5 mg enkrat dnevno. Glede na odziv posameznega bolnika je mogoče odmerek povečati na 10 mg dnevno (glejte poglavje 5.2).

Učinkovitosti escitaloprama proti socialni anksiozni motnji pri starejših bolnikih niso preučevali.

Otroci in mladostniki (< 18 let)

Escitaloprama se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Poslabšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Priporočljiva je previdnost pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CL_{CR} manj kot 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

Poslabšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočljivi začetni odmerek v prvih dveh tednih 5 mg na dan. Glede na odzivnost posameznega bolnika se lahko odmerek poveča na 10 mg na dan. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je priporočljiva posebna pozornost in previdnost pri titraciji odmerka (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki slabo presnavljajo prek encima CYP2C19

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek encima CYP2C19, se v prvih dveh tednih zdravljenja priporoča začetni odmerek 5 mg na dan. Glede na odzivnost posameznega bolnika se lahko dnevni odmerek poveča na 10 mg na dan (glejte poglavje 5.2).

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prenehanju zdravljenja

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati. Da bi zmanjšali tveganje odtegnitvenih simptomov ob prekinitvi zdravljenja z escitalopramom, je treba odmerek postopno zmanjševati v obdobju najmanj enega do dveh tednov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če se po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, kaže razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s predhodno predpisanim odmerkom. Zdravnik lahko še nadalje zmanjšuje odmerek, vendar počasneje.

Način uporabe

Escitalopram se jemlje v enkratnem dnevnom odmerku in se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminoooksidaze (zaviralci MAO) je kontraindicirano zaradi tveganja za serotoninški sindrom z agitacijo, tremorjem, hipertermijo itd. (glejte poglavje 4.5).

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

Escitalopram je kontraindiciran pri bolnikih z znanim podaljšanim intervalom QT ali prirojenim sindromom dolgega QT.

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

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za terapevtsko skupino selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI – Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor) veljajo naslednja posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Escitaloprama se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (predvsem agresija, nasprotovalno vedenje in jeza) so pogosteje opazili v kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so jih zdravili z antidepresivi, kot pri tistih, ki so jih zdravili s placebom. Če se na podlagi klinične potrebe kljub temu odločite za zdravljenje, je treba bolnika skrbno spremljati glede pojava simptomov samomorilnosti. Poleg tega so podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, odraščanja ter kognitivnega in vedenjskega razvoja pomanjkljivi.

Paradokсна anksioznost

Pri nekaterih bolnikih s panično motnjo se lahko na začetku zdravljenja z antidepresivi okrepijo simptomi tesnobe. Ta paradokсна reakcija navadno mine v dveh tednih neprekinjenega zdravljenja. Priporoča se majhen začetni odmerek, da se zmanjša verjetnost pojava anksiogenega učinka (glejte poglavje 4.2).

Epileptični napadi

Escitalopram je treba prekiniti, če se pri bolniku prvič pojavijo epileptični napadi ali če se poveča pogostnost epileptičnih napadov (pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Prav tako se morajo zdravilom iz skupine SSRI izogibati bolniki z nestabilno epilepsijo, tiste z nadzorovano epilepsijo pa je treba skrbno spremljati.

Manija

Zdravila iz skupine SSRI je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli manijo/hipomanijo. Če bolnik preide v manično fazo, je treba zdravljenje s SSRI prekiniti.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s SSRI spremeni glikemični nadzor (hipo- ali hiperglikemija). Morda boste morali prilagoditi odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetikov.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za samomorilne misli, samopoškodovanje in samomor (s samomorom povezane dogodke). To tveganje je prisotno, dokler ne pride do remisije. Ker se v prvih nekaj tednih zdravljenja ali dlje stanje morda še ne bo izboljšalo, je

treba bolnike skrbno spremljati, dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko v zgodnji fazi okrevanja tveganje za samomor poveča.

Tudi druga duševna stanja, za katere se predpiše escitalopram, so lahko povezana s povečanim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov. Poleg tega se lahko ta stanja pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo, zato je treba med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da imajo bolniki s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi ali bolniki z veliko stopnjo samomorilne miselnosti pred začetkom zdravljenja večje tveganje za pojav samomorilnih misli in poskusov samomora, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala povečano tveganje za pojav samomorilnega vedenja pri antidepresivih v primerjavi s placebom pri bolnikih, mlajših od 25 let.

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 njihove skrbnike) 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 SSRI/SNRI je bila povezana z razvojem akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali moteč nemir in potreba po pogostem gibanju, ki jo spremlja nesposobnost sedenja ali stanja pri miru. To se najverjetneje pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se razvijejo ti simptomi, je lahko povečanje odmerka škodljivo.

Hiponatriemija

Ob uporabi SSRI so redko poročali o hiponatriemiji, ki se verjetno pojavi zaradi neustrezne sekrecije antidiuretičnega hormona (SIADH) in ki navadno izgine po prekinitvi zdravljenja. Previdnost je potrebna pri ogroženih bolnikih, kot so starejši, bolniki s cirozo ali tisti, ki sočasno jemljejo zdravila, ki morda povzročajo hiponatriemijo.

Krvavitev

Pri uporabi selektivnih zaviralcev privzema serotonina so poročali o kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpura. Priporočamo previdnost pri bolnikih, ki jemljejo SSRI, še posebej sočasno s peroralnimi antikoagulantami, zdravili, ki vplivajo na funkcijo trombocitov (npr. atipični antipsihotiki, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), tiklopidin in dipiridamol) ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Kliničnih izkušenj s sočasno uporabo zdravil iz skupine SSRI in elektrokonvulzivno terapijo je malo, zato priporočamo previdnost.

Serotoninski sindrom

Če se escitalopram uporablja sočasno z zdravili s serotoninergičnimi učinki, kot so sumatriptan ali drugi triptani, tramadol in triptofan, je potrebna previdnost.

V redkih primerih so poročali o serotoninskem sindromu pri bolnikih, ki so SSRI uporabljali sočasno s serotoninergičnimi zdravili. Na razvoj tega stanja lahko kažejo simptomi, kot so agitacija, tremor, mioklonus in hipertermija. Če pride do tega, je treba takoj prekiniti zdravljenje s SSRI in serotoninergičnim zdravilom ter uvesti simptomatsko zdravljenje.

Šentjanževka

Sočasna uporaba SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko vodi do povečane incidence neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prenehanju zdravljenja

Odtegnitveni simptomi so ob prekinitvi zdravljenja pogosti, predvsem če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki, opaženi ob prekinitvi zdravljenja, pojavili pri približno 25 % bolnikov, ki so se zdravili z escitalopramom, in 15 % bolnikov, ki so jemali placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, vključno s trajanjem in odmerkom zdravljenja ter hitrostjo zmanjševanja odmerka. Najpogosteje so poročali o naslednjih reakcijah: omotica, motnje čutil (vključno s parestezijo in občutkom električnega šoka), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali tesnoba, navzea in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost ter motnje vida. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi.

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

Navadno ti simptomi minejo sami od sebe in navadno izginejo v 2 tednih, pri nekaterih bolnikih pa lahko trajajo tudi dlje (2–3 mesece ali več). Priporočljivo je, da odmerek escitaloprama zmanjšujete postopoma, v obdobju več tednov ali mesecev, odvisno od potreb bolnika (glejte »Odtegnitveni simptomi, opaženi po prenehanju zdravljenja« v poglavju 4.2).

Koronarna srčna bolezen

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

Podaljšanje intervala QT

Escitalopram povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT. Po začetku trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s torsades de pointes, zlasti pri bolnikih ženskega spola, bolnikih s hipokaliemijo, ter pri bolnikih s prej prisotnim podaljšanim intervalom QT ali z drugimi srčnimi boleznimi (glejte poglavja 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 in 5.1).

Pri bolnikih s klinično pomembno bradikardijo, bolnikih z nedavnim akutnim miokardnim infarktom oz. nekompenziranim popuščanjem srca morate biti previdni.

Elektrolitske motnje, kot sta hipokaliemija in hipomagneziemija, povečajo tveganje maligne aritmije in jih je treba odpraviti, preden se začne zdravljenje z escitalopramom.

Če zdravite bolnike s stabilno srčno boleznijo, je treba pred začetkom zdravljenja razmisliti o EKG preiskavi.

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

Glavkom zaprtega kota

SSRI zdravila, vključno z escitalopramom, lahko vplivajo na velikost zenice, ki lahko vodi do midriaze. Učinek midriaze lahko vpliva na zmanjšanje očesnega kota, kar vodi do povišanega očesnega pritiska in glavkoma zaprtega kota, še posebej pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu. Pri predpisovanju escitaloprama je potrebna previdnost pri bolnikih z glavkom zaprtega kota in z anamnezo glavkoma v preteklosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Kontraindicirane kombinacije:

Neselektivni ireverzibilni zaviralci MAO

O primerih resnih reakcij so poročali pri bolnikih, ki so jemali selektivni zaviralec privzema serotonina v kombinaciji z neselektivnim reverzibilnim zaviralcem MAO ter pri bolnikih, ki so pred kratkim prekinili zdravljenje s SSRI in začeli jemati zaviralec MAO (glejte poglavje 4.3). V nekaterih primerih se je razvil serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.8).

Escitalopram je kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO. Escitalopram se lahko začne jemati 14 dni po prekinitvi zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO. Po prekinitvi zdravljenja z escitalopramom mora preteči vsaj 7 dni, preden se začne zdravljenje z zaviralcem MAO.

Selektivni reverzibilni zaviralec MAO-A (moklobemid)

Zaradi tveganja za serotoninski sindrom je kombinacija escitaloprama in zaviralca MAO-A, kot je moklobemid, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če je kombinacija nujna, jo je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom, okrepiti pa je treba tudi klinično spremljanje.

Neselektivni reverzibilni zaviralec MAO (linezolid)

Antibiotik linezolid je neselektivni reverzibilni zaviralec MAO, zato se ga ne sme dajati bolnikom, ki se zdravijo z escitalopramom. Če je kombinacija nujna, jo je treba dajati z najmanjšimi odmerki in ob skrbnem kliničnem spremljanju (glejte poglavje 4.3).

Selektivni ireverzibilni zaviralec MAO-B (selegilin)

Pri kombinaciji s selegilinom (ireverzibilnim zaviralcem MAO-B) je potrebna pozornost zaradi tveganja za razvoj serotoninskega sindroma. Sočasna uporaba racemata citaloprama in odmerka selegilina do 10 mg na dan je bila varna.

Podaljšanje intervala QT

Farmakokinetične in farmakodinamične študije escitaloprama ob sočasnem jemanju drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, niso bile izvedene. Aditivnega učinka escitaloprama in teh zdravil zato ni mogoče izključiti. Zato je sočasno dajanje escitaloprama z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA in III, antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, pimozid, haloperidol), triciklični antidepresivi, določena antimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, moksifloksacin, eritromicin IV, pentamidin, antimalariki, zlasti halofantrin), določeni antihistaminiki (astemizol, mizolastin), kontraindicirano.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba s serotoninergičnimi zdravili (npr. tramadol, sumatriptan in drugi triptani) lahko povzroči serotoninski sindrom.

Zdravila, ki znižajo prag za epileptične napade

SSRI lahko znižajo prag za epileptične napade. Previdnost je priporočena pri sočasni uporabi z zdravili, ki lahko znižajo prag za epileptične napade (npr. antidepresivi (triciklični antidepresivi, SSRI), nevroleptiki (fenotiazini, tioksanteni in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol).

Litij, triptofan

Poročali so o serotoninskem sindromu, kadar so selektivne zaviralce privzema serotonina uporabljali sočasno z litijem ali triptofanom, zato je pri sočasnem jemanju SSRI s temi zdravili potrebna previdnost.

Šentjanževka

Sočasna uporaba SSRI in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko povzroči povečano incidenco neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

Kadar se escitalopram uporablja v kombinaciji s peroralnimi aktikoagulanti, lahko pride do spremenjenih antikoagulacijskih učinkov. Bolnike, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulanti, je potrebno skrbno spremljati pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z escitalopramom (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 nobenih farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij. Kot pri drugih psihotropnih zdravilih pa kombinacija z alkoholom ni priporočljiva.

Zdravila, ki povzročajo hipokaliemojo/hipomagneziemijo

Potrebna je previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo hipokaliemijo/hipomagneziemija saj lahko le ti povečajo tveganje maligne aritmije (glejte poglavje 4.4)

Farmakokinetične interakcije

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko escitaloprama

Presnova escitaloprama večinoma poteka prek encima CYP2C19. Tudi encima CYP3A4 in CYP2D6 lahko prispevata k presnovi, vendar v manjšem obsegu. Zdi se, da se presnova glavnega presnovka S-DCT (demetiliranega escitaloprama) delno katalizira prek encima CYP2D6.

Sočasna uporaba escitaloprama in 30 mg omeprazola (zaviralca CYP2C19) enkrat na dan je povzročila zmerno (približno 50-odstotno) povečanje koncentracije escitaloprama v plazmi.

Sočasna uporaba escitaloprama in 400 mg cimetidina (zmerno močan splošni zaviralec encimov) dvakrat na dan je povzročila zmerno (približno 70-odstotno) povečanje koncentracije escitaloprama v plazmi. Escitalopram je treba v kombinaciji s cimetidinom dajati previdno. Odmerek je lahko treba prilagoditi.

Previdnost je torej potrebna pri sočasni uporabi z zaviralci encima CYP2C19 (npr. omeprazolom, esomeprazolom, fluvoksaminom, lansoprazolom, tiklopidinom) ali cimetidinom. Na podlagi spremljanja neželenih učinkov med sočasnim zdravljenjem bo morda potrebno zmanjšati odmerek escitaloprama.

Učinki escitaloprama na farmakokinetiko drugih zdravil

Escitalopram je zaviralec encima CYP2D6. Priporoča se previdnost, kadar se escitalopram uporablja sočasno z zdravili, ki se večinoma presnavljajo prek tega encima in imajo ozek terapevtski indeks, npr. flekainid, propafenon in metoprolol (kadar se uporablja pri srčni odpovedi), ali nekatera zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje in se večinoma presnavljajo prek encima CYP2D6, npr. antidepresivi, kot so desipramin, klomipramin in nortriptilin, ali antipsihotiki, kot so risperidon, tioridazin ter haloperidol. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasna uporaba z desipraminom ali metoprololom je v obeh primerih povzročila dvakratno povišanje ravni teh dveh substratov CYP2D6 v plazmi.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko escitalopram povzroči tudi šibko zaviranje encima CYP2C19. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki se presnavljajo prek encima CYP2C19, je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki o nosečnicah, ki so bile izpostavljene escitalopramu, so maloštevilni.

V študijah sposobnosti razmnoževanja, opravljenih z escitalopramom na podganah, so opazili toksične učinke na zarodek in plod, incidenca malformacij pa ni bila povečana (glejte poglavje 5.3). Escitaloprama se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno in samo po temeljitem razmisleku o razmerju med tveganji ter koristjo.

Novorojenčke mater, ki escitalopram jemljejo v pozni nosečnosti, predvsem v tretjem trimesečju, je treba opazovati. Nenadni prekinitvi zdravljenja med nosečnostjo se je treba izogibati.

Po uporabi SSRI/SNRI v pozni nosečnosti se lahko pri novorojenčku pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nestabilna telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, tremor, živčnost, razdražljivost, letargija, nenehen jok, somnolenca in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali odtegnitvenih simptomov. Pri večini primerov se zapleti začnejo takoj ali kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba SSRI v nosečnosti, predvsem v pozni nosečnosti, poveča tveganje za persistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčku. To tveganje so opazili pri približno 5 primerih na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji se persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčku pojavi v od 1 do 2 primerih na 1000 nosečnosti.

Dojenje

Pričakovati je, da se bo escitalopram izločal v materino mleko, zato dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo.

Plodnost

Podatki pri živalih kažejo, da citalopram lahko vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Poročila o primerih pri ljudeh, ki so jemali nekatere SSRI so pokazala, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen.

Vpliv na plodnost pri človeku za zdaj še ni bil opažen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Čeprav so pokazali, da escitalopram ne vpliva na intelektualno funkcijo ali psihomotorične sposobnosti, lahko kot psihoaktivno zdravilo poslabša presojo ali spretnosti. Bolnike je treba opozoriti na morebitno tveganje vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželjeni učinki

Neželeni učinki so najpogostejši v prvem ali drugem tednu zdravljenja. Njihova intenzivnost in pogostnost se v nadaljevanju zdravljenja navadno zmanjšata.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Spodaj so navedeni (po organskih sistemih in pogostnosti) neželeni učinki, ki pojavljajo pri zdravljenih iz skupine SSRI in so o njih poročali tudi pri escitalopramu v s placebom nadzorovanih študijah ali iz spontanih poročil po prihodu zdravila na trg.

Pogostnost je povzeta iz kliničnih študij in popravljena glede na placebo. Njihova 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 ($\leq 1/10.000$) ali neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Redki	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Neznana	neustrezna sekrecija ADH
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	zmanjšan tek, povečan tek, povečana telesna masa
	Občasni	zmanjšana telesna masa
	Neznana	hiponatriemija, anoreksija ¹
Psihiatrične motnje	Pogosti	tesnoba, nemir, nenormalne sanje Ženske in moški: zmanjšan libido Ženske: anorgazmija
	Občasni	bruksizem, agitacija, živčnost, panični napad, stanje zmedenosti
	Redki	agresija, depersonalizacija, halucinacije
	Neznana	manija, razmišljanje o samomoru, samomorilno vedenje ²
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol

	Pogosti	nespečnost, somnolenca, omotica, parestezija, tremor
	Občasni	motnje okusa, motnje spanja, sinkopa
	Redki	serotoninski sindrom
	Neznana	diskinezija, motnje gibanja, konvulzije, psihomotorični nemir/ akatizija ¹
Očesne bolezni	Občasni	midriaza, motnja vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	tinitus
Srčne bolezni	Občasni	tahikardija
	Redki	bradikardija
	Neznana	podaljšane intervala QT na elektrokardiogramu, ventrikularna aritmija, vključno s torsades de pointes
Žilne bolezni	Neznana	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	sinuzitis, zehanje
	Občasni	epistaksa
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea
	Pogosti	driska, zaprtje, bruhanje, suha usta
	Občasni	gastrointestinalne krvavitve (vključno z rektalnimi krvavitvami)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznana	hepatitis, nenormalni testi delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	povečano potenje
	Občasni	urtikarija, alopecija, izpuščaj, pruritus
	Neznana	ekhimoza, angioedemi
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	artralgija, mialgija
Bolezni sečil	Neznana	retencija urina
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	Moški: motnja ejakulacije, impotenca

	Občasni	Ženske: metroragija, menoragija
	Neznana	galaktoreja Moški: pripaizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost, pireksija
	Občasni	edem

¹ O teh dogodkih so poročali za terapevtsko skupino SSRI.

² O primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja so poročali med zdravljenjem s escitalopramom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Podaljšanje intervala QT

Po začetku trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s torsades de pointes, zlasti pri bolnikih ženskega spola, bolnikih s hipokaliemijo, že prisotnim podaljšanim intervalom QT ali z drugimi srčnimi boleznimi (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 in 5.1).

Razredni učinek

Epidemiološke študije, večinoma opravljene pri bolnikih, starih 50 let ali več, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki prejemajo SSRI in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki povzroča to tveganje, ni znan.

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prenehanju zdravljenja

Prekinitev jemanja SSRI/SNRI (predvsem, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Najpogosteje so poročali o naslednjih reakcijah: omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo in občutkom električnega šoka), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali tesnoba, navzea in/ali bruhanje, tremor, zmedenost, potenje, glavobol, driska, palpitacije, čustvena nestabilnost, razdražljivost ter motnje vida. Navadno so ti dogodki blagi do zmerni in minejo sami od sebe, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi in/ali dolgotrajni. Ko zdravljenje z escitalopramom ni več potrebno, je treba odmerek zmanjševati postopoma (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Klinični podatki o prevelikem odmerjanju escitaloprama so omejeni in mnogi primeri vključujejo sočasno preveliko odmerjanje drugih zdravil. Pri večini primerov so poročali o blagih simptomih ali odsotnosti simptomov. O smrtnih primerih prevelikega odmerjanja samo escitaloprama so poročali redko; večina primerov vključuje preveliko odmerjanje sočasnih zdravil. Uporaba odmerkov 400 mg in 800 mg escitaloprama samega ni povzročila nobenih hudih simptomov.

Simptomi

Simptomi, ki so jih opazili pri dokumentiranem prevelikem odmerjanju escitaloprama, so večinoma povezani z osrednjim živčevjem (od omotice, tremorja in agitacije do redkih primerov serotoninškega sindroma, konvulzij ter kome), prebavili (navzea/bruhanje), srčnožilnim sistemom (hipotenzija, tahikardija, podaljšanje intervala QT ter aritmija) in stanjem ravnovesja elektrolitov in tekočin (hipokaliemija, hiponatriemija).

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Treba je vzdrževati dihalno pot ter zagotoviti zadostno oksigenacijo in dihanje. V poštev lahko pride izpiranje želodca in aktivno oglje. Izpiranje želodca je treba opraviti čimprej po zaužitju zdravila. Poleg splošnih simptomatskih podpornih ukrepov se priporoča tudi spremljanje delovanja srca in vitalnih znakov.

V primeru prevelikega odmerka je priporočeno nadziranje EKG pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem/bradikardijah, bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih s spremenjenim metabolizmom – npr. z okvaro jeter.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina

Oznaka ATC: N 06 AB 10

Mehanizem delovanja

Escitalopram je selektivni zaviralec privzema serotonina (5-HT) z veliko afiniteto za primarno mesto vezave. Veže se tudi na alosterično mesto na serotoninemkemu prenašalcu, vendar s 1000-krat manjšo afiniteto.

Escitalopram nima ali pa ima le majhno afiniteto za številne receptorje, vključno z receptorji 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ in D₂, α ₁-, α ₂-, β -adrenoreceptorji, histaminskimi H₁ receptorji, holinergičnimi muskarinskimi, benzodiazepinskimi ter opioidnimi receptorji.

Zaviranje ponovnega privzema 5-HT je edini verjetni mehanizem delovanja, ki razloži farmakološke in klinične učinke escitaloprama.

Farmakodinamični učinki

V dvojno slepi, s placebom primerjani študiji EKG pri zdravih osebah, je bila sprememba začetne vrednosti QTc (Fridericiova korekcija) 4,3 ms (90 % CI: 2,2- 6,4) pri 10 mg dnevnem odmerku 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 in varnost

Epizode velike depresije

V treh od štirih dvojno slepih, s placebom primerjanih, kratkotrajnih (8-tedenskih) študijah so ugotovili, da je escitalopram učinkovit pri akutnem zdravljenju epizod velike depresije. V dolgotrajni študiji preprečevanja relapsa (do 36 tednov) so 274 bolnikov, ki so se odzvali na začetno 8-tedensko, odprto fazo zdravljenja z escitalopramom v odmerku 10 mg ali 20 mg na dan, naključno razporedili v skupino, ki je nadaljevala z jemanjem enakega odmerka escitaloprama, ali v skupino, ki je prejela placebo. V tej študiji je pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem escitaloprama, v nadaljnjih 36 tednih preteklo pomembno več časa do relapsa kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Socialna anksiozna motnja

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

Generalizirana anksiozna motnja

Escitalopram v odmerku 10 mg in 20 mg na dan je bil učinkovit v vseh štirih s placebom primerjanih študijah.

Glede na združene podatke treh študij s podobno zasnovjo, ki so vključile 421 bolnikov, zdravljenih z escitalopramom, in 419 bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, 47,5 % oziroma 28,9 %, bolnikov z remisijo pa 37,1 oziroma 20,8 %. Učinek je bil opazen od 1. tedna dalje.

Vzdrževanje učinkovitosti escitaloprama 20 mg na dan so dokazali v 24- do 76-tedenski, randomizirani študiji vzdrževanja učinkovitosti pri 373 bolnikih, ki so se odzvali med začetnim 12-tedenskim odprtem obdobju zdravljenja.

Obsesivno-kompulzivna motnja

V randomizirani, dvojno slepi, klinični študiji se je rezultat Y-BOCS pri escitalopramu 20 mg na dan po 12 tednih razlikoval od placeba. Po 24 tednih sta bila oba odmerka escitaloprama, 10 mg in 20 mg, boljša od placeba.

Preprečevanje relapsa so dokazali za 10 mg in 20 mg escitaloprama na dan pri bolnikih, ki so se odzvali na 16-tedensko odprto zdravljenje z escitalopramom in so jih vključili v 24-tedensko randomizirano, dvojno slepo, s placebom primerjalno obdobje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija je skoraj popolna in ni odvisna od vnosa hrane. (Povprečni čas do največje koncentracije (povprečni t_{max}) po večkratnem odmerjanju je 4 ure. Kot pri racematu citalopramu se pričakuje, da bo biološka uporabnost escitaloprama približno 80-odstotna.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve ($V_{d,\beta}/F$) po peroralni uporabi je približno 12 l/kg do 26 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi je pri escitalopramu in njegovih glavnih presnovkih manjša od 80 %.

Biotransformacija

Escitalopram se presnavlja v jetrih na demetilirane in didemetilirane presnovke. Oboji so farmakološko aktivni. Alternativno se lahko dušik oksidira in tvori N-oksadni presnovek. Osnovna spojina in presnovki se delno izločijo kot glukuronidi. Po večkratnem odmerjanju so povprečne koncentracije demetilnih in didemetilnih presnovkov navadno 28–31 % oziroma < 5 % koncentracije escitaloprama. Biotransformacija escitaloprama v demetilirani presnovek poteka predvsem prek encima CYP2C19. Morda sta pri tem prisotna tudi encima CYP3A4 in CYP2D6.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2\beta}$) po večkratnem odmerjanju je približno 30 ur, plazemski očistek po peroralnem odmerjanju (Cl_{oral}) pa približno 0,6 l/min. Glavni presnovki imajo znatno daljši razpolovni čas. Predvidevajo, da se escitalopram in glavni presnovki izločajo skozi jetra (presnovno) in ledvice, glavni del odmerka pa se v obliki presnovkov izloči v urinu.

Linearnost

Farmakokinetika je linearna. Ravni v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v približno 1 tednu. Pri dnevnem odmerku 10 mg se dosežejo povprečne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 50 nmol/l (razpon od 20 do 125 nmol/l).

Starejši bolniki (> 65 let)

Zdi se, da je izločanje escitaloprama počasnejše pri starejših bolnikih kot pri mlajših. Sistemska izpostavljenost (AUC) je približno 50 % večja pri starejših bolnikih kot pri zdravih mladih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (razred A in B po Child-Pughu) je bil razpolovni čas escitaloprama dvakrat daljši, izpostavljenost pa za približno 60 % večja kot pri preizkušancih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri racematu citalopramu so opazili daljši razpolovni čas in majhno povečanje izpostavljenosti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (CL_{cr} 10–53 ml/min). Koncentracij presnovkov v plazmi niso preučevali, vendar pa so lahko povečane (glejte poglavje 4.2).

Polimorfizem

Opazili so, da imajo bolniki, ki slabo presnavljajo prek encima CYP2C19, dvakrat večjo koncentracijo escitaloprama v plazmi kot bolniki s hitro presnovo. Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek encima CYP2D6, niso opazili pomembne razlike v izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z escitalopramom niso opravili celotnih standardnih predkliničnih študij, saj so premostitvene toksikokinetične in toksikološke študije na podganah z escitalopramom in citalopramom pokazale podoben profil. Zato se lahko vsi podatki za citalopram ekstrapolirajo tudi na escitalopram.

V primerjalnih toksikoloških študijah na podganah sta escitalopram in citalopram po nekaj tednih zdravljenja povzročila srčno toksičnost, vključno s kongestivno srčno odpovedjo, pri čemer so se uporabljali odmerki, ki so povzročili splošno toksičnost. Zdi se, da je srčna toksičnost povezana s največjimi koncentracijami v plazmi in ne s sistemsko izpostavljenostjo (AUC). Največje koncentracije v plazmi, pri katerih ni bilo nobenega učinka, so bile večje (8-krat) od koncentracij, doseženih v klinični uporabi, medtem ko je bila AUC za escitalopram samo 3- do 4-krat večja od izpostavljenosti, dosežene pri klinični uporabi. Pri citalopramu so bile vrednosti AUC za S-enantiomer 6- do 7-krat večje kot izpostavljenost, dosežena pri klinični uporabi. Ugotovitve so verjetno povezane s čezmernim vplivom na biogene amine, tj. posledico primarnih farmakoloških učinkov, kar povzroča hemodinamske učinke (zmanjšanje koronarnega pretoka) in ishemijo. Vendar natančen mehanizem srčne toksičnosti pri podganah ni jasen. Klinične izkušnje s citalopramom in izkušnje s escitalopramom v kliničnih preskušanjih ne kažejo, da bi te ugotovitve veljale za klinično uporabo.

V nekaterih tkivih, npr. pljučih, obmodku in jetrih, so pri podganah po dolgotrajnem dajanju escitaloprama in citaloprama opazili povečano vsebnost fosfolipidov. Sprmembe v obmodku in jetrih so opazili pri podobni izpostavljenosti kot pri človeku. Po prenehanju zdravljenja ta učinek izgine. Ugotovili so, da je kopičenje fosfolipidov (fosfolipidoza) pri živalih povezano z mnogimi kationskimi amfifilnimi zdravili. Ni znano, ali je ta pojav pomemben za človeka.

V študiji razvojne toksičnosti pri podganah so pri izpostavljenostih, izraženih kot AUC, ki so bile večje od izpostavitve pri klinični uporabi, opazili embriotoksične učinke (zmanjšana telesna masa ploda in reverzibilna zakasnitev osifikacije). Povečane pogostnosti malformacij niso opazili. Pred- in poporodna študija je pokazala zmanjšano preživetje med obdobjem dojenja pri izpostavljenosti, izraženo z AUC, ki je bila večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

Podatki pri živalih kažejo, da izpostavljenost citalopramu v količinah, ki močno presegajo izpostavljenost pri človeku, povzroči znižanje kazalnikov plodnosti in nosečnosti, znižanje števila vgnездitev in nenormalno spermo.

Za escitalopram v zvezi s tem vidikom ni na voljo podatkov pri živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
smukec
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PVdC/aluminija, pakiran v škatlo: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 tablet, posamični odmerki 200 x 1 tableta (10 mg)

Pretisni omot iz PVC/PE/PVdC/aluminija, pakiran v škatlo: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 tablet, posamični odmerki 200 x 1 tableta (15 mg)

Pretisni omot iz PVC/PE/PVdC/aluminija, pakiran v škatlo: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 tablet, posamični odmerki 200 x 1 tableta (20 mg)

Pretisni omot iz oPA/aluminija/PVC/aluminija, pakiran v škatlo: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 tablet – posamezni odmerki 200 x 1 tableta (10 mg, 15 mg)

Pretisni omot iz oPA/aluminija/PVC/aluminija, pakiran v škatlo: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 tablet, posamični odmerki 200 x 1 tableta (20 mg)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Genthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01197/001-078

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.01.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 7.9.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.07.2018