MEDICAMENTO ANULADO

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Escitalopram Davur 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Escitalopram Davur 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Escitalopram Davur 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Escitalopram Davur 10 mg: cada comprimido contiene 10 mg de escitalopram (como oxalato).
Escitalopram Davur 15 mg: cada comprimido contiene 15 mg de escitalopram (como oxalato).
Escitalopram Davur 20 mg: cada comprimido contiene 20 mg de escitalopram (como oxalato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Escitalopram Davur 10 mg: comprimido recubierto con película ,redondo, biconvexo, de color blanco, marcado en una cara con un "10" y ranurado en la otra.

Escitalopram Davur 15 mg: comprimido biconvexo, blanco, ranurado por una cara, recubierto con película, marcado en una cara con una "S" (en la parte izquierda de la ranura) y con una "C" (en el lado derecho) y la otra cara marcada con "15".

Escitalopram Davur 20 mg: comprimido biconvexo, blanco, ranurado por una cara, recubierto con película, marcado en una cara con un "9" (en la parte izquierda de la ranura) y con un "3" (en el lado derecho) y la otra cara marcada con "7463".

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores.
Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia.
Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social).
Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

4.2. Posología y forma de administración

No se ha demostrado la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg.

Escitalopram se administrará en dosis única diaria y podrá tomarse con o sin alimentos.

<u>Episodios depresivos mayores</u>
La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg.
En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un período de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

<u>Trastorno de angustia con o sin agorafobia</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis diaria se puede aumentar hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza al cabo de 3 meses aproximadamente. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social
La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria se puede reducir a 5 mg o aumentar hasta un máximo de 20 mg.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de curso crónico y se recomienda que el tratamiento se mantenga durante 12 semanas para consolidar la respuesta. Se ha evaluado durante 6 meses el tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores y el tratamiento puede considerarse de forma individualizada para la prevención de recaídas. Los beneficios del tratamiento se deben reevaluar regularmente.

El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de una patología específica que no se debe confundir con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado el lugar que ocupa este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. El tratamiento farmacológico es parte de una estrategia terapéutica general.

Trastorno de ansiedad generalizada
La dosis de inicio es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria se puede aumentar hasta un máximo de 20 mg.

El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg al día. Los beneficios del tratamiento y las dosis se deben reevaluar regularmente. (Ver apartado 5.1.).

Trastorno obsesivo-compulsivo
La dosis de inicio es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 20 mg al día.

Como el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y las dosis se deben reevaluar regularmente (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)
La dosis de inicio son 5 mg una vez al día. Dependiendo de cómo el paciente responda a la dosis se puede incrementar hasta 10 mg diarios (ver sección 5.2.).
La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes (< 18 años)
Escitalopram no se debe utilizar en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. (ver sección 4.4.).

Insuficiencia renal
No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida (CL_{cr} menor a 30 ml/min) (ver sección 5.2.).

Insuficiencia hepática

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida (ver sección 5.2.).

Metabolizadores lentos de la CYP2C19
En pacientes conocidos como metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día (ver sección 5.2.).

Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento
Se debe evitar la suspensión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con escitalopram, la dosis se debe reducir paulatinamente durante un período de, al menos, una a dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada (ver las secciones 4.4 y 4.8). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente.
Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a escitalopram o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome sertoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver sección 4.5.).

Está contraindicada la combinación escitalopram con inhidores de la MAO-A reversibles (p. ej. moclobemida) o el inhibidor de la MAO no selectivo reversible, linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5.)

Escitalopram está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado o pacientes con síndrome congénito del segmento QT largo.

Está contraindicado el uso de escitalopram junto con otros medicamentos que alargan el intervalo QT (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina).

Población pediátrica
Escitalopram no se deberá utilizar en el tratamiento de la población pediátrica. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica
Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

2 semanas, durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico paradójico (ver sección 4.2.).

Crisis convulsivas
El tratamiento se debe interrumpir si el paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si se observa un aumento de la frecuencia de convulsiones (en pacientes con previo diagnóstico de epilepsia). Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente.

Manía
Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maníaca.

Diabetes
En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. El posible incremento del riesgo de suicidio en las fases precoces de la recuperación, es una experiencia clínica general.
Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, pueden también asociarse con un incremento de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento, se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años. Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar el tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta, y, buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora
El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia
Con el uso de ISRS se ha notificado raramente hiponatremia probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada, pacientes cirróticos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se conoce que causan hiponatremia.

Hemorragia
Con fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Los ISRS/IRSN pueden aumentar

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el riesgo de hemorragia postparto (ver secciones 4.6, 4.8). Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias.

Terapia electroconvulsiva (TEC)
La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico
Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol, buprenorfina y triptófano.
En casos raros, se ha notificado el síndrome serotoninérgico en pacientes que tomaban ISRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan
La administración concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.5.).

Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento
Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y en el 15% de los pacientes que utilizaron placebo.
El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, nauseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.
Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de suspensión del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida.
Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con escitalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un período de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente (ver "Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento" en el sección 4.2)

Enfermedad coronaria
Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria (ver sección 5.3).

Disfunción sexual
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la supresión del ISRS/IRSN.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Prolongación del intervalo QT
Se ha observado que escitalopram puede causar prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardiaca (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, en aquellos que hayan tenido un infarto de miocardio reciente o con insuficiencia cardiaca descompensada.

Los trastornos del equilibrio electrolítico como la hipopotasemia y la hipomagnesemia incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas, por lo que deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Se debe realizar una revisión de ECG antes de iniciar el tratamiento, en los pacientes, que reciban tratamiento con escitalopram con enfermedad cardiaca estable.

Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia, deberá suspenderse el medicamento y realizar un ECG.

Glaucoma de ángulo cerrado
Los ISRS incluyendo escitalopram pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene el potencial para reducir el ángulo del ojo que dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Escitalopram por lo tanto debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas:

IMAOs no selectivos irreversibles
Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo de la monoaminooxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con un IMAO (ver sección 4.3). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.8).

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible y como mínimo un día después de interrumpir el tratamiento con el IMAO reversible (RIMA) moclobemida. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAOA, como moclobemida está contraindicada (ver sección 4.3.). Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

*Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (*linezolida)
El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver sección 4.3.).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)
En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT
No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram combinado con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y estos medicamentos. Consecuentemente, está contraindicada la coadministración de escitalopram con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como los antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (p ej. esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), o ciertos antihistamínicos (astemizol, hidroxicina, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

Medicamentos serotoninérgicos
La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. opioides como tramadol y buprenorfina, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo
Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano
Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan
La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.4).

Hemorragia
Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver sección 4.4).
La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede aumentar la tendencia a hemorragias (ver apartado 4.4).

Alcohol
No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Medicamentos que inducen hipocalemia / hipomagnesemia

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe tener precaución con el uso concomitante de medicamentos que producen hipocalemia/hipomagnesemia ya que estas alteraciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de escitalopram
El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

La administración conjunta de escitalopram y cimetidina 400 mg administrado dos veces al día (potente inhibidor enzimático) puede producir un incremento moderado de las concentraciones plasmáticas de escitalopram (aproximadamente un 70%). Se aconseja precaución cuando se administra escitalopram en combinación con cimetidina. Podría ser necesario realizar un ajuste en las dosis.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos
Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona, y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, ej. antidepresivos, tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos substratos de la CYP2D6.

Estudios *in vitro* han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Con escitalopram se dispone sólo de datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazos.
Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Escitalopram no se debería usar durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/ beneficio.

Se debe vigilar a los recién nacidos si la madre continua tomando Escitalopram Davur durante las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Se debe evitar la suspensión brusca durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido de madres que han utilizado ISRS/IRSN, durante las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblores, tembleques, irritabilidad, letargo, lloro constante somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente o poco tiempo (<24h) después del alumbramiento.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos.

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia postparto tras la exposición a ISRS/SRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8)

Lactancia
Escitalopram puede ser excretado por la leche humana.
En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad
Datos en animales han demostrado que citalopram puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se han observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se ha demostrado que escitalopram no altera la función intelectual o el rendimiento psicomotor, cualquier medicamento psicoactivo puede alterar el juicio o las habilidades. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de que su capacidad de conducir o utilizar maquinaria se vea afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Listado de reacciones adversas
Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas postcomercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.
Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100, <1/10), poco frecuente (≥1/1.000, ≤1/100), rara (≥1/10.000, ≤1/1000), muy rara (≤1/10.000) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Rara	Desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas	
Trastornos					Secreción

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

endocrinos					inadecuada de ADH, hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito, incremento del apetito, aumento de peso	Disminución de peso		Hiponatremia. Anorexia[1]
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, inquietud, sueños anormales, disminución de la libido Mujeres: anorgasmia	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión, ataque de pánico	Agresión, despersonalización, alucinaciones	Manía, ideas suicidas, conducta suicida [2]
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope	Síndrome serotoninérgico	Discinesia, trastornos del movimiento, convulsiones inquietud psicomotora/acatisia[2]
Trastornos oculares			Midriasis, alteraciones visuales		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular incluida torsade de pointes
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Sinusitis, bostezos	Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		boca			
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, prueba anormal de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Incremento de la sudoración	Urticaria, alopecia, rash, prurito		Equimosis, angioedemas
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia			
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Galactorrea Hombres: priapismo Hemorragia posparto[3]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, pirexia	Edema		

1- Estas reacciones se han comunicado para la clase terapéutica de de los ISRSs
2- Se han comunicado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4.)
3- Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1).

Efectos de clase

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, nauseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. En

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

general, estos efectos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados.
Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Toxicidad
Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves. Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

Síntomas
En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (nauseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroeléctrico (hipopotasemia, hiponatremia).

Tratamiento
No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático.

Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo, p. ej. alteración hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.
Código ATC: N 06 AB 10

Mecanismo de acción
Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT), con una alta afinidad por el sitio primario de unión. También se une a un sitio alostérico del trasnsportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT1A, el 5-HT2, los receptores dopaminérgicos D1 y D2, el ・1, el ・2, los ß- adrenérgicos, los histaminérgicos H1, los colinérgicos muscarínicos, los benzodiazepínicos y los opioides.

La inhibición de la recaptación de la 5-HT es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de escitalopram.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio ECG doble-ciego controlado con placebo en voluntarios sanos, el cambio en el QTc (con la corrección Friedericia) fue de 4,3 mseg (90% IC: 2,2-6,4) con dosis de 10 mg/día y de 10,7 mseg (90% IC: 8,6-12,8) con la dosis supraterapéutica de 30 mg/día (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 y 4.9).

Eficacia clínica

Episodios depresivos mayores

Escitalopram demostró ser eficaz en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en 3 de los 4 estudios doble ciego, a corto plazo (8 semanas) comparando con placebo. En un estudio a largo plazo de prevención de recaídas, 274 pacientes que habían respondido durante una fase inicial abierta de tratamiento de 8 semanas con escitalopram 10 mg ó 20 mg al día, se distribuyeron aleatoriamente para continuar con escitalopram a la misma dosis, o placebo, hasta 36 semanas. En este estudio, en los pacientes que recibieron escitalopram continuadamente, el tiempo hasta las recaídas en las 36 semanas siguientes fue significativamente más largo en comparación con los que recibieron placebo.

Trastorno de ansiedad social

Escitalopram fue eficaz tanto en 3 estudios a corto plazo (12 semanas) como en un estudio de 6 meses de duración de prevención de recaídas en pacientes respondedores en el trastorno de ansiedad social. La eficacia de escitalopram a 5, 10 y 20 mg se ha demostrado en un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas.

Trastorno de ansiedad generalizada

Escitalopram a dosis de 10 mg y 20 mg al día fue efectivo en 4 de los 4 estudios controlados con placebo.

En datos combinados de 3 estudios de diseño similar que incluyeron 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, se observaron tasas de respuesta del 47,5% y el 28,9%, respectivamente y 37,1% y 20,8% de remisión. Se observó un efecto sostenido desde la primera semana.

El mantenimiento de la eficacia de escitalopram 20 mg al día fue demostrada en un estudio aleatorizado de mantenimiento de la eficacia de 24 a 76 semanas de duración, en 373 pacientes que habían respondido al tratamiento abierto inicial de 12 semanas de duración.

Trastorno obsesivo-compulsivo

En un estudio aleatorizado, doble ciego, 20 mg/día de escitalopram se diferenció respecto a placebo en la puntuación total de la Y-BOCS después de 12 semanas. Después de 24 semanas, tanto 10 como 20 mg/día de escitalopram fueron superiores comparados con placebo.

La prevención de recaídas se demostró para 10 y 20 mg/día de escitalopram en pacientes que respondieron a escitalopram en un período abierto de 16 semanas y que iniciaron el período aleatorizado doble ciego controlado con placebo, de 24 semanas de duración.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. (El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (Tmax media) es de 4 horas tras dosis múltiples). Al igual que con citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta de escitalopram se espera que sea del 80% aproximadamente.

Distribución
El volumen aparente de distribución (Vd, □/F) tras la administración oral es de 12 a 26 l/kg aproximadamente.
La unión del escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Biotransformación
Escitalopram se metaboliza en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Ambos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito Nóxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por la CYP2C19, aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

Eliminación
La vida media de eliminación (t½, □) tras dosis múltiples es de 30 horas y el aclaramiento plasmático oral (Cl_{oral}) de 0,6 l/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más larga. Se supone que escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática (metabólica) y vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por la orina.

Linealidad
La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 1 semana aproximadamente. Las concentraciones medias en estado de equilibrio de 50 nmol/l (intervalo 20 a 125 nmol/l) se alcanzan a una dosis diaria de 10 mg.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)
Escitalopram se elimina más lentamente en las personas ancianas que en personas jóvenes. La exposición sistémica (AUC) es aproximadamente un 50% mayor en personas de edad avanzada comparado con voluntarios sanos jóvenes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A y B), la vida media de escitalopram fue aproximadamente dos veces más larga y la exposición fue aproximadamente un 60% mayor que en sujetos con función hepática normal (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal (CLcr 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una vida media más larga y un menor incremento de la exposición. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas pero podrían ser elevadas (ver sección 4.2).

Polimorfismo
Se ha observado que los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19 presentan el doble de la concentración plasmática de escitalopram que los metabolizadores rápidos. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2D6 (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se realizó la batería convencional de estudios preclínicos con escitalopram porque los estudios de unión toxicológicos y toxicocinéticos realizados en ratas con escitalopram y citalopram mostraron un perfil similar.
Como consecuencia, toda la información de citalopram puede ser extrapolada a escitalopram.

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En estudios toxicológicos comparativos en ratas, tanto escitalopram como citalopram causaron toxicidad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y utilizando dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció tener más relación con las concentraciones plasmáticas máximas que a las exposiciones sistémicas (AUC). Las concentraciones plasmáticas máximas en el nivel sin efecto fueron muy superiores (8 veces) a las alcanzadas en el uso clínico, mientras que el AUC para escitalopram sólo fue 3 a 4 veces superior que la exposición alcanzada en el uso clínico. En citalopram los valores de AUC para el enantiómero S fueron 6 a 7 veces superiores a la exposición alcanzada en el uso clínico. Los hallazgos están probablemente relacionados con una influencia exagerada de aminas biogénicas, p.ej. secundarias a efectos farmacológicos primarios, dando como resultado efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. No obstante, el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas no está claro. La experiencia clínica con citalopram, y la experiencia de ensayos clínicos con escitalopram, no indica que estos hallazgos tengan una correlación clínica.

Se ha observado un contenido de fosfolípidos aumentado en algunos tejidos, p.ej. pulmones, epidídimos e hígado, después del tratamiento durante períodos más prolongados con escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en epidídimos e hígado se observaron en exposiciones similares a las utilizadas en el tratamiento en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchas medicinas catiónicas anfifílicas. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa en el hombre.

En el estudio de toxicidad en el desarrollo en rata se observaron efectos embriotóxicos (peso fetal reducido y retraso reversible en la osificación) con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica. No se observó una frecuencia mayor de malformaciones. Un estudio pre- y postnatal demostró una supervivencia reducida durante el período de lactancia con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica.

Datos en animales han demostrado que citalopram provoca una reducción del índice de fertilidad y el índice de embarazo, reducción en el número y en la calidad del esperma tras una exposición muy por encima de la exposición humana.
No hay datos en animales disponibles sobre este aspecto para escitalopram.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Ácido esteárico
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Hipromelosa (E464)
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC. En su cartonaje original para proteger de la luz y humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVdC/Aluminio incluido en un estuche; 28, 56 y 500 (envase clínico solo para 10 mg) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
Anabel Segura 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Escitalopram Davur 10 mg comprimidos recubiertos con película: 71.608
Escitalopram Davur 15 mg comprimidos recubiertos con película: 71.605
Escitalopram Davur 20 mg comprimidos recubiertos con película: 71.606

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Escitalopram Davur 10 mg comprimidos recubiertos con película: noviembre 2009
Escitalopram Davur 15 mg comprimidos recubiertos con película: noviembre 2009
Escitalopram Davur 20 mg comprimidos recubiertos con película: noviembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios