



TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Azərbaycan Respublikası

Səhiyyə Nazirliyi

Farmakoloji və Farmakopeya

Ekspert Şurasının sədri

E.M.Ağayev

25 yanvar 2023-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

ESPRAM 10 mq; 20 mq örtüklü tabletlər
ESPRAM

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Escitalopram

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 10 mq (12,78 mq essitalopram oksalata müvafiq) və ya 20 mq (25,56 mq essitalopram oksalata müvafiqdir) essitalopram vardır.

Köməkçi maddələr: Prosolv SMCC® 90/HD 90 (mikrokristallik sellüloza, koloidal susuz silisium), kroskarmelloza natrium, talk, maqnezium stearat.

Örtük: ağ opadri 03F28446 (hipromelloza, titanium dioksid (E171), makroqol 6000).

Təsviri

Ağ rəngli, örtüklü, uzunsov, oval formalı, bir üzündə dərin bölgü xətti, bölgü xətti digər üzündə "E" işarəsi olan tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Antidepressantlar, serotoninin geriye udulmasının selektiv inhibitorları (SGUSİ).

ATC kodu: N06AB10.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Essitalopram serotoninin (5-HT) geriye udulmasının selektiv inhibitoru olub, əsas birləşmə nahiyyəsinə yüksək affiniyə malikdir. O həmçinin serotonin daşıyıcısının allosterik nahiyyəsinə birləşir (1000 dəfə aşağı affinitet göstərir). Essitalopramın serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dofamin (DA) D₁ və D₂ reseptorları, α₁-, α₂-, β-adrenoreseptorları, histamin H₁, muskarin xolinergik, benzodiazepin və opioid reseptorları daxil olmaqla, bir sıra reseptorlarla birləşmə qabiliyyəti zəifdir və ya heç yoxdur.

Essitalopramın farmakoloji və klinik təsirlərini izah edən yeganə mümkün təsir mexanizmi serotoninin geriye udulmasını inhibə etməsidir.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Demək olar ki, tam sorulur və absorbsiyası qida qəbulundan asılı deyil. Təkrar dozaların tətbiqindən sonra plazmada maksimal konsentrasiyaya (T_{max}) çatma müddəti orta hesabla 4 saat təşkil edir.

Rasemik sitalopramda olduğu kimi essitalopramın da mütləq biomənimsənilməsi təxminən 80% təşkil edir.

Paylanması

Daxilə qəbuldan sonra müşahidə edilən paylanma həcmi (V_d, b/F) təxminən 12-26 L/kq təşkil edir.

Essitalopramın və əsas metabolitlərinin plazma zülalları ilə birləşməsi 80%-ə qədərdir.

Biotransformasiyası

Essitalopram qaraciyərdə demetilləşmiş və didemetilləşmiş metabolitlərə qədər metabolizə olunur. Hər iki metabolit farmakoloji aktivdir. Alternativ olaraq, azot oksidləşmə yolu ilə N-oksidi metabolitinə qədər metabolizə oluna bilər. Aktiv maddə və onun metabolitləri qismən qlükuronidlər şəklində xaric olunur. Təkrar dozalarda qəbulundan sonra demetil və didemetil metabolitlərinin orta konsentrasiyası essitalopramın konsentrasiyasının müvafiq olaraq 28-31%-ni və 5%-ni təşkil edir. Essitalopramın demetil metabolitə qədər biotransformasiyası əsasən CYP2C19 tərəfindən həyata keçir. CYP3A4 və CYP2D6 fermentlərinin də iştirakı mümkündür.

Eliminasiyası

Təkrar dozalarda qəbulundan sonra yarımxaricolma müddəti ($t_{1/2}$) təxminən 30 saatdır, daxilə qəbul etdikdə plazma klirensi təxminən 0,6 L/dəq təşkil edir. Əsas metabolitlərinin yarımxaricolma müddəti daha uzundur. Essitalopram və əsas metabolitlərinin qaraciyər və böyrək vasitəsilə xaric olması ehtimal olunur. Dozanın böyük qismi isə metabolitlər şəklində sidiklə xaric olunur.

Yaşlı pasiyentlər (> 65 yaş)

Essitalopram gənc pasiyentlərlə müqayisədə yaşlı pasiyentlərdə daha yavaş xaric olunur. Gənc pasiyentlərlə müqayisədə yaşlı pasiyentlərdə sistem AUC 50% yüksəkdir.

Qaraciyər çatışmazlığı

Qaraciyərin funksiyaları normal olan pasiyentlərlə müqayisədə yüngül və orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə (Çayld-Pyu təsnifatına görə A və B sinfi) essitalopramın yarımxaricolma dövrü təxminən 2 dəfə uzun, AUC isə təxminən 60% yüksəkdir.

Böyrək çatışmazlığı

Böyrək funksiyalarının zəifləməsi olan pasiyentlərdə rasemik sitalopram qəbulu zamanı yarımxaricolma müddəti daha uzun olmuşdur və AUC göstəricisi bir qədər artmışdır. Metabolitlərin plazma konsentrasiyaları öyrənilməmişdir, lakin onların artması ehtimalı vardır ("İstifadə qaydası və dozası" bölümünə baxın).

Polimorfizm

CYP2C19 izofermentinin aktivliyi zəif olan pasiyentlərdə metabolizmi yüksək olan pasiyentlərlə müqayisədə essitalopramın plazma konsentrasiyası 2 dəfə yüksək olmuşdur. CYP2D6 izofermentinin aktivliyi zəif olan pasiyentlərdə essitalopramın AUC göstəricisində əhəmiyyətli dəyişiklik olmamışdır.

İstifadəsinə göstərişlər

Böyük depressiv epizodların müalicəsi.

Aqorafobiya ilə və ya aqorafobiyasız panik pozğunluqların müalicəsi.

Sosial həyəcan pozğunluqları (sosial fobiya).

Ümumi həyəcan pozğunluğunun müalicəsi.

Obsessiv-kompulsiv pozğunluqların müalicəsi.

Əks göstərişlər

Preparatın tərkibindəki təsiredici maddəyə və ya köməkçi maddələrə qarşı yüksək həssaslıq.

Oyanıqlıq, tremor, hipertemiya və s. ilə müşayiət olunan serotonin sindromu riski səbəbindən qeyri-selektiv MAO inhibitorları ilə yanaşı müalicə əks göstərişdir ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bölümünə baxın).

Dönən MAO-A inhibitorları (məsələn, moklobemid) və ya dönən qeyri-selektiv MAO inhibitoru linezolid ilə istifadəsi serotonin sindromu riski səbəbindən əks göstərişdir ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bölümünə baxın).

QT intervalının uzanması məlum olan pasiyentlərdə və ya anadangəlmə uzun QT intervalı sindromu olan pasiyentlərdə essitalopram istifadəsi əks göstərişdir.

QT intervalını uzadan dərman vasitələri ilə essitalopramın eyni zamanda istifadəsi əks göstərişdir ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bölümünə baxın).

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Aşağıdakı xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri serotoninin geriye udulmasının selektiv inhibitorları (SGUSİ) terapevtik sinfinə aiddir.

SGUSİ/serotonin və noradrenalinin geriye udulmasının inhibitorları (SNGTİ) doğuşdan sonrakı qanaxma riskini yüksəldə bilər ("Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi" və "Əlavə təsirləri" bölümünə baxın).

Cinsi disfunksiya

Serotoninin geriye udulmasının selektiv inhibitorları/serotonin və noradrenalinin geriye udulmasının inhibitorları cinsi disfunksiya simptomlarına səbəb ola bilər ("Əlavə təsirləri" bölümünə baxın). SGUSİ/SNGUİ-nin qəbulunun dayandırılmasına baxmayaraq uzunmüddətli cinsi disfunksiya haqda məlumatlar vardır.

Pediatrik pasiyentlər

Uşaqların və 18 yaşınadək yeniyetmələrin müalicəsində dərman vasitəsini istifadə etmək olmaz. Antidepressantlarla müalicə olunan uşaq və yeniyetmələr arasında aparılan klinik sınaqlarda plasebo ilə müalicə olunanlarla müqayisədə intihar ilə əlaqəli davranış (intihar cəhdləri və intihar düşüncələri) və ədavət (əsasən aqressiya, müxalif davranış və qəzəb) daha tez-tez müşahidə edilmişdir. Əgər klinik zərurətdən asılı olaraq, müalicə ilə əlaqəli qərar qəbul edilsə, intihara meyilli simptomların yaranmasına qarşı pasiyentə diqqətlə nəzarət olunmalıdır. Bundan başqa uşaqlarda və yeniyetmələrdə böyümə, yetkinlik, koqnitiv və davranış inkişafı ilə əlaqəli uzunmüddətli təhlükəsizlik məlumatları yoxdur.

Paradoksal həyəcan

Panik pozğunluğu olan bəzi pasiyentlərdə antidepressantlarla müalicənin əvvəlində həyəcan simptomlarının artması müşahidə oluna bilər. Bu paradoksal reaksiya, adətən, müalicənin davamı zamanı iki həftə ərzində azalır. Həyəcanı artıran təsir ehtimalını azaltmaq üçün aşağı başlanğıc doza tövsiyə olunur ("İstifadə qaydası və dozası" bölümünə baxın).

Tutmalar

Pasiyentdə ilk dəfə qıcolmalar yaranarsa və ya tutma tezliyində artım müşahidə olunarsa (əvvəllər epilepsiya diaqnozu qoyulmuş pasiyentlərdə), essitalopram qəbulu dayandırılmalıdır. Qeyri-stabil epilepsiyası olan pasiyentlərdə SGUSİ-nin istifadəsindən qaçınmaq lazımdır və idarə olunan epilepsiyalı pasiyentlər yaxından müşahidə olunmalıdır.

Maniya

Anamnezində maniya/hipomaniya olan pasiyentlərdə SGUSİ ehtiyatla istifadə edilməlidir. Maniakal fazaya keçən hər bir pasiyentdə SGUSİ-nin qəbulunu dayandırmaq lazımdır.

Diabet

Diabetli pasiyentlərdə SGUSİ ilə müalicə qlikemiyaya nəzarəti dəyişə bilər (hipoqlikemiya və ya hiperqlikemiya). Bu halda insulin və/və ya peroral hipoqlikemik preparatın dozası korreksiya olunmalıdır.

İntihar/intihar düşüncələri və ya klinik pisləşmə

Depressiya intihar düşüncələri, özünə zərər vermə və intihar (intiharla əlaqəli hadisələr) riskinin artması ilə əlaqələndirilir. Bu risk əhəmiyyətli remissiya baş verənə qədər davam edir. Müalicənin ilk bir neçə həftəsi və ya daha çox müddətdə yaxşılaşma müşahidə olunmadığına görə, pasiyentlər yaxşılaşma müşahidə olunana qədər nəzarət altında olmalıdırlar. Sağalmanın erkən mərhələlərində intihar riskinin arta biləcəyi ümumi klinik təcrübədir.

Essitalopramın təyin edildiyi digər psixiatrik vəziyyətlər də intiharla bağlı hadisələrin artması riski ilə əlaqələndirilə bilər. Bundan başqa, bu şərtlər əsas depressiv pozğunluqla birlikdə ola bilər. Buna görə də digər psixi pozğunluqları olan pasiyentlərin müalicəsində, böyük depressiv pozğunluğu olan pasiyentlərin müalicəsi zamanı məsləhət görülən ehtiyat tədbirlərinə riayət edilməlidir. Məlumdur ki, anamnezində intihar halları olan pasiyentlər yaxud müalicədən öncə intihar düşüncələri olan pasiyentlərdə intihar düşüncələri və intihar cəhdləri riski daha yüksək olur, buna görə də müalicə zamanı ciddi nəzarət olunmalıdır.

Psixi pozğunluqları olan böyüklərdə antidepressantların plasebo-nəzarət olunan klinik tədqiqatlarının meta-analizi 25 yaşından gənc pasiyentlərdə antidepressant qəbulu zamanı intihar davranışları riskinin plasebo ilə müqayisədə daha yüksək olduğunu göstərmişdir.

Antidepressantlarla farmakoloji müalicə həmişə pasiyentlərə ciddi nəzarət ilə müşayiət edilməlidir, xüsusilə yüksək risk qrupundan olan pasiyentlərdə (xüsusilə müalicənin başlanğıc fazalarında və dozanın dəyişilməsindən sonra).

Pasiyentlərə (pasiyentlərə qulluq edən şəxslərə) hər hansı klinik pisləşməyə, intihar davranışına və ya düşüncələrinə, davranışda qeyri-adi dəyişikliklərə qarşı diqqətli olmaları və bu simptomlar meydana çıxarsa, dərhal həkimə müraciət etmələri haqda xəbərdarlıq edilməlidir.

Akatiziya/psixomotor narahatlıq

SGUSİ-nin/SNGUİ-nin qəbulu subyektiv olaraq xoşagəlməz və ya əziyyət verən narahatlıq, həmçinin oturmaq və dayana bilməməklə müşayiət olunan tez-tez hərəkət ehtiyacı ilə xarakterizə olunan akatiziya ilə əlaqələndirilir.

Bu daha çox müalicənin ilk bir neçə həftəsi ərzində baş verir. Belə simptomlar inkişaf edən pasiyentlərdə dozanın artırılması zərərli ola bilər.

Hiponatriemiya

SGUSİ-nin qəbulu zamanı qeyri-adekvat antidiuretik hormon ifrazı səbəbindən hiponatriemiya ehtimalı vardır və adətən müalicə dayandırıldıqdan sonra aradan qalxır.

Yaşlı və ya qaraciyər sirrozu olan pasiyentlər kimi risk qrupundan olan pasiyentlərdə, yaxud hiponatriemiyaya səbəb ola biləcək digər preparatlarla kombinasiyada istifadə etdikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Qanaxma

SGUSİ-nin qəbulu zamanı, ekximozlar və purpura kimi dəri qanaxmaları pozğunluqları haqda məlumatlar vardır. SGUSİ-nin qəbulu zamanı, xüsusilə yanaşı olaraq peroral antikoagulyantlar, trombosit funksiyalarına təsir göstərən dərman vasitələri (məsələn, atipik neyroleptiklər və fenotiazinlər, trisiklik antidepressantların əksəriyyəti, asetilsalisil turşusu və qeyri-steroid iltihabəleyhinə dərman vasitələri (QSİƏP), tiklopidin və dipiridamol) qəbul edən və qanaxmalara meyilli olan pasiyentlərdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Elektrokonvulsiv müalicə

SGUSİ və elektrokonvulsiv müalicənin eyni zamanda istifadəsinə dair klinik təcrübə məhduddur, buna görə də ehtiyatlı olmaq məsləhət görülür.

Serotonin sindromu

Essitalopram ilə sumatriptan və digər triptanlar, tramadol, buprenorfin tərkibli dərman vasitələri, triptofan kimi serotoninergik təsirləri olan dərman vasitələrinin yanaşı istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

SGUSİ ilə serotoninergik preparatları eyni zamanda istifadə edən pasiyentlərdə nadir hallarda həyati təhlükəli serotonin sindromu haqda məlumatlar vardır ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bölümünə baxın). Həyəcan, tremor, mioklonus və hipertermiya, psixi statusun dəyişməsi, vegetativ qeyri-stabillik, sinir-əzələ pozğunluqları və/və ya mədə-bağırsaq simptomları bu vəziyyətin inkişafına səbəb ola bilər.

Bu halda SGUSİ və serotoninergik dərman vasitələri ilə müalicəni dərhal dayandırmaq və simptomatik müalicəyə başlamaq lazımdır. Digər serotoninergik vasitələrlə yanaşı müalicə klinik əsaslandırılırsa, pasiyentə ciddi nəzarət olunmalıdır, xüsusilə müalicənin başlanğıcında və dozanın artırılması zamanı.

Daziotu (Hypericum)

SGUSİ və tərkibində daziotu olan bitki mənşəli vasitələrin eyni zamanda istifadəsi əlavə təsir tezliyinin artması ilə nəticələnə bilər ("Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri" bölümünə baxın).

Müalicəni dayandırdıqda kəsilmə simptomları meydana çıxır. Kəsilmə simptomları adətən müalicəni ani dayandırdıqda müşahidə olunur ("Əlavə təsirləri" bölümünə baxın).

Klinik tədqiqatlar zamanı essitalopram qəbul edən pasiyentlərin təxminən 25%-də və plasebo qəbul edən pasiyentlərin 15%-də müalicənin dayandırılması nəticəsində əlavə təsirlər müşahidə olunmuşdur.

Kəsilmə sindromu riski müalicənin müddəti, doza və dozanın azaldılması sürəti daxil olmaqla bir neçə faktordan asılıdır.

Başgicəllənmə, hissiyyat pozğunluqları (paresteziya və elektrik şoku hissləri daxil olmaqla), yuxu pozğunluqları (yuxusuzluq və intensiv yuxugörmə), oyanıqlıq və ya həyəcan, ürəkbulanma və/və ya qusma, tremor, şüur pozğunluqları, tərləmə, baş ağrısı, ishal, ürəkdöyünmə, emosional qeyri-stabillik, əsəbilik və digər görmə pozğunluqları haqda məlumatlar vardır.

Bir qayda olaraq bu simptomlar yüngüldən orta səviyyəyə qədər dəyişir, lakin bəzi pasiyentlərdə bu ağır ola bilər.

Adətən onlar müalicə dayandırıldıqdan sonra ilk bir neçə gün ərzində meydana çıxır, lakin bilmədən dozanı qəbul etməyən pasiyentlərdə belə simptomlara dair çox nadir məlumatlar vardır. Bir qayda olaraq bu simptomlar 2 həftə ərzində öz-özünə aradan qalxır, lakin bəzi pasiyentlərdə bu hallar uzunmüddətli (2-3 ay və daha çox) ola bilər. Buna görə də müalicə dayandırıldıqda pasiyentin tələbatından asılı olaraq, essitalopram dozasını bir neçə həftə və ya bir neçə ay ərzində tədricən azaltmaq lazımdır ("İstifadə qaydası və dozası" bölümündə "Müalicənin dayandırılması zamanı müşahidə olunan kəsilmə simptomları" hissəsinə baxın).

Ürəyin işemik xəstəliyi

Klinik təcrübə məhdud olduğundan ürəyin işemik xəstəliyi olan pasiyentlərdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

QT intervalının uzanması

Essitalopramın dozadan asılı olaraq QT intervalının uzanmasına səbəb olması müəyyən edilmişdir. Postmarketing müddətdə, əsasən qadın pasiyentlərdə, həmçinin hipokaliyemiyalı və ya daha öncədən QT intervalının uzanması yaxud ürək xəstəlikləri olan pasiyentlərdə QT intervalının uzanması və piruet taxikardiyası (*torsade de pointes*) daxil olmaqla, mədəcik aritmiyası haqda məlumatlar vardır ("Əks göstərişləri", "Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirləri", "Əlavə təsirləri", "Doza həddinin aşılması", "Farmakodinamikası" bölümlərinə baxın).

Əhəmiyyətli dərəcədə bradikardiyası yaxud kompensasiya olunmayan ürək çatışmazlığı olan və ya bir müddət öncə kəskin miokard infarktı keçirən pasiyentlərdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Hipokaliemiya və hipomagneziemiya kimi elektrolit disbalansı bədxassəli aritmiya riskini yüksəldir, buna görə də essitalopram ilə müalicəyə başlamadan öncə bu hallar korreksiya olunmalıdır.

Əgər essitalopram ilə müalicə müddətində ürək aritmiyası əlamətləri meydana çıxarsa, müalicə dayandırılmalı və EKG müayinəsi aparılmalıdır.

Qapalı bucaqlı qlaukoma

SGUSİ göz bəbəyinin ölçüsünə təsir göstərə bilər və bu da midriaza səbəb ola bilər. Bu midriatik təsir, xüsusilə meyilli pasiyentlərdə göz bucağının daralmasına, nəticədə göz təzyiqinin yüksəlməsinə və qapalı bucaqlı qlaukomaya səbəb ola bilər. Buna görə də anamnezində bağlıbucaqlı qlaukoma və ya qlaukoma olan pasiyentlərə essitalopramı ehtiyatla təyin etmək lazımdır.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Farmakodinamik qarşılıqlı təsir

Dönməyən qeyri-selektiv MAO inhibitorları

SGUSİ ilə dönməyən qeyri-selektiv MAO inhibitorlarının kombinasiyasını qəbul edən, həmçinin SGUSİ ilə müalicəni yenidən dayandırmış və MAO inhibitorları ilə müalicəyə başlamış pasiyentlərdə ciddi reaksiyalar haqda məlumatlar vardır ("Əks göstərişləri" bölümünə baxın). Bəzi hallarda pasiyentlərdə serotonin sindromu inkişaf etmişdir ("Əlavə təsirləri" bölümünə baxın).

Essitalopramın dönməyən qeyri-selektiv MAO inhibitorları ilə kombinasiyada istifadəsi əks göstərişdir. Dönməyən MAO inhibitorları ilə müalicəni dayandırdıqdan 14 gün sonra essitalopram ilə müalicəyə başlamaq olar. Essitalopram ilə müalicəni dayandırdıqdan ən azı 7 gün sonra dönməyən qeyri-selektiv MAO inhibitorları ilə müalicəyə başlamaq olar.

Dönən selektiv MAO-A inhibitorları (moklobemid)

Serotonin sindromu riski olduğundan essitalopram ilə moklobemid kimi MAO-A inhibitorlarının kombinasiyada istifadəsi əks göstərişdir ("Əks göstərişləri" bölümünə baxın). Əgər kombinasiyada istifadə zəruri olarsa, məsləhət görülən minimal dozadan başlamaq və klinik monitorinqi gücləndirmək lazımdır.

Dönən qeyri-selektiv MAO inhibitoru (linezolid)

Linezolid antibiotiki dönən qeyri-selektiv MAO inhibitorudur və essitalopram qəbul edən pasiyentlərə təyin edilməməlidir. Əgər kombinasiya zəruridirsə onu minimal dozalarda və ciddi klinik monitorinq altında təyin etmək olar ("Əks göstərişləri" bölümünə baxın).

Dönməyən selektiv MAO-B inhibitorları (selegilin)

Serotonin sindromu yaranması riskinə görə selegilin (dönməyən selektiv MAO-B inhibitoru) ilə kombinasiyada ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Gündə 10 mq-a qədər dozada selegilin ilə rasemik sitalopramın birgə istifadəsi təhlükəsiz keçirilmişdir.

QT intervalının uzanması

Essitalopramın QT intervalını uzadan digər preparatlar ilə farmakokinetik və farmakodinamik tədqiqatları aparılmamışdır. Essitalopram və bu preparatların qarşılıqlı təsirləri istisna olunmur. Bu səbəbdən essitalopramın IA və III sinif aritmiyaəleyhinə vasitələr, antipsixotik vasitələr (məsələn, fentiazin törəmələri, pimoqid, haloperidol), trisiklik antidepressantlar, bəzi mikrobəleyhinə vasitələr (məsələn, sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin IV, pentamidin, malyariyaəleyhinə vasitələr, xüsusilə laofantrin), bəzi antihistamin vasitələr (məsələn, astemizol, mizolastin) kimi QT intervalını uzadan preparatlarla birgə istifadəsi əks göstərişdir.

Ehtiyat tələb edən kombinasiyalar

Serotoninergik preparatlar

Serotoninergik təsirə malik dərman vasitələri (məsələn, tramadol, buprenorfin tərkibli dərman vasitələri, sumatriptan və digər triptanlar) ilə kombinasiyada istifadəsi serotonin sindromuna səbəb ola bilər ("Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölümünə baxın).

Qıcolmaya hazırlıq həddini azaldan preparatlar

SGUSİ qıcolmaya hazırlıq həddini azalda bilər. Buna görə də, qıcolmaya hazırlıq həddini azaldan digər preparatlar (məsələn, antidepressantlar (trisiklik, SGUSİ), neyroleptiklər (fenotiazinlər, tioksantenlər, butirofenonlar), meflokin, bupropion və tramadol) ilə birgə istifadə edildikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Litium, triptofan

SGUSİ-nin litium və ya triptofan ilə birgə istifadəsi zamanı bir-birlərinin təsirini gücləndirmələri haqda məlumatlar vardır. Buna görə də, SGUSİ bu preparatlarla birgə istifadə edildikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Daziotu

SGUSİ və tərkibində daziotu (*Hipericum perforatum*) olan bitki mənşəli preparatların birgə istifadəsi əlavə təsirlərin artmasına səbəb ola bilər.

Qanaxma

Essitalopramla yanaşı istifadə zamanı peroral antikoagulyantların təsiri dəyişə bilər. Peroral antikoagulyantlar qəbul edən pasiyentlərdə essitalopramla müalicəyə başladıldıqda və ya müalicə dayandırıldıqda laxtalanma göstəricilərinə ciddi nəzarət olunmalıdır. Qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlarla (QSİÖP) eyni zamanda istifadəsi qanaxmaya meyilliliyi artırma bilər.

Alkohol

Essitalopramla alkoholun farmakodinamik və ya farmakokinetik qarşılıqlı təsiri gözlənilmir. Digər psixotrop preparatlar kimi alkohol ilə birgə istifadəsi tövsiyə olunmur.

Hipokaliemiya/hipomagnezeimiyaya səbəb olan preparatlar

Bədxassəli aritmiya riskinin yüksəlməsi səbəbindən, hipokaliemiya/hipomagnezeimiyaya səbəb olan preparatlarla yanaşı istifadə edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Farmakokinetik qarşılıqlı təsiri

Digər dərman vasitələrinin essitalopramın farmakokinetikasına təsiri

Essitalopramın metabolizmi, əsasən, CYP2C19 izofermenti vasitəsilə baş verir. CYP3A4 və CYP2D6 metabolizmdə daha az dərəcədə iştirak edir. Əsas metabolit olan demetilləşmiş essitalopramın (S-DCT) metabolizminin isə CYP2D6 vasitəsilə qismən kataliz olunması ehtimal olunur.

Gündə 1 dəfə 30 mq dozada omeprazol (CYP2C19 inhibitoru) ilə birgə istifadəsi essitalopramın plazma konsentrasiyasının (təxminən 50%) orta dərəcədə artmasına səbəb olur.

Gündə 2 dəfə 400 mq dozada simetidin ilə eyni zamanda istifadəsi essitalopramın orta plazma konsentrasiyasının (təxminən 70%) orta dərəcədə artmasına səbəb olur. Essitalopramın simetidin ilə birgə istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq tövsiyə edilir. Dozanın tənzimlənməsinə ehtiyac ola bilər. Bu səbəbdən CYP2C19 inhibitoru (omeprazol, ezomeprazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) və ya simetidin ilə birgə istifadə zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır. Birgə istifadə zamanı əlavə təsirlərin yaranmasına görə essitalopramın dozasının azalmasına ehtiyac ola bilər.

Essitalopramın digər dərman vasitələrinin farmakokinetikasına təsiri

Essitalopram CYP2D6 fermentinin inhibitorudur. Əsasən bu ferment tərəfindən metabolizə olunan və dar terapeutik indeksli preparatlarla (məsələn, flekainid, propafenon və metoprolol (ürək çatışmazlığında istifadə edildikdə), yaxud əsasən CYP2D6 ilə metabolizə olunan mərkəzi sinir sistemine təsir göstərən dərman vasitələri (məsələn, dezipramin, klomipramin və nortriptilin kimi

antidepressantlar və ya risperidon, tioridazin və haloperidol kimi antipsixotiklər) ilə yanaşı istifadə etdikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır. Dozanın korreksiyasına ehtiyac ola bilər.

Dezipramin və ya metoprolol ilə birgə istifadə zamanı onların plazma konsentrasiyaları iki dəfə artmışdır.

In vitro tədqiqatlarda essitalopramın CYP2C19 izofermentini zəif inhibə etməsi göstərilmişdir. CYP2C19 ilə metabolizə olunan preparatlarla birgə istifadə edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Reproduktivlik

Heyvanlar üzərində tədqiqatlar göstərmişdir ki, essitalopram spermanın keyfiyyətinə təsir göstərə bilər.

Bəzi SGUSİ-nin insanlarda istifadəsinə dair məlumatlarda, onların sperma keyfiyyətinə təsirinin geri dönmə olması göstərilmişdir.

Bu zamana qədər insanlarda reproduktivliyə təsiri müəyyən edilməmişdir.

Hamiləlik

Essitalopramın hamiləliyə təsirinə dair klinik məlumatlar məhduddur.

Essitalopram hamiləlik zamanı yalnız çox zəruri olduqda və yalnız risk/fayda dəyərləndirilməsi aparıldıqdan sonra istifadə oluna bilər.

Əgər ana hamiləliyin son mərhələlərində, xüsusilə 3-cü trimestrində essitalopram qəbul etməyə davam edərsə, yenidoğulmuş müşahidə altında olmalıdır. Hamiləlik dövründə preparatın qəbulunu anı dayandırmaq olmaz.

Hamiləliyin son mərhələlərində SGUSİ/SNGUİ istifadəsindən sonra yenidoğulmuşlarda növbəti simptomlar meydana çıxma bilər: respirator distress-sindrom, sianoz, apnoe, qıcolmalar, bədən temperaturunun qeyri-stabilliyi, qidalanmada çətinliklər, qusma, hipotoniya, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksiya, tremor, nevroz, əsəbilik, yuxululuq, daimi ağlama, yuxusuzluq və yuxuya getmənin çətinləşməsi. Bu simptomlar serotoninergik təsirlərlə və ya kəsilmə sindromu ilə əlaqəli ola bilər. Əksər hallarda ağırlaşmalar doğuşdan dərhal sonra və ya tezliklə (<24 saat) başlayır.

Epidemioloji məlumatlar göstərir ki, hamiləlik dövründə, xüsusilə hamiləliyin son mərhələlərində SGUSİ-nin istifadəsi yenidoğulmuşlarda persistent ağciyər hipertenziyası riskini artırma bilər. Müşahidə olunan risk təxminən 1000 hamiləlikdən 5-ini təşkil etmişdir. Ümumi populyasiyada persistent ağciyər hipertenziyası 1000 hamiləlikdən 1-2-də müşahidə olunur.

Doğuşdan 1 ay öncə SGUSİ/SNGUİ istifadəsi halında doğuşdan sonrakı qanaxmalar riskinin (2 dəfədən az) yüksəlməsi haqda məlumatlar vardır ("Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" və "Əlavə təsirləri" bölümünə baxın).

Laktasiya

Essitalopramın ana südünə nüfuz etməsi ehtimal olunur. Buna görə də müalicə müddətində ana südü ilə qidalandırma məsləhət görülmür.

Nəqliyyat vasitəsinə və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Müalicə dövründə nəqliyyat idarə etməkdən və yüksək diqqət və sürətli psixomotor reaksiyalar tələb edən digər potensial təhlükəli fəaliyyət növləri ilə məşğul olmaqdan çəkinmək lazımdır.

Dərman vasitəsi nəqliyyat vasitəsinə və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətini pisləşdirə bilər.

Essitalopramın zehni funksiyaya və ya psixomotor fəaliyyətə təsirinin olmadığı göstərilərsə də, hər hansı psixoaktiv dərman vasitəsi mühakimə qabiliyyətini və ya bacarıqları zəiflədə bilər. Pasiyentləri nəqliyyat vasitəsinə və potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə potensial risk haqda məlumatlandırmaq lazımdır.

İstifadə qaydası və dozası

20 mq-dan yuxarı gündəlik dozaların təhlükəsizliyi müəyyən edilməmişdir.

Dərman vasitəsi gündə 1 dəfə, qida qəbulu ilə və ya onsuz istifadə olunur.

Böyük depressiv epizodlar

Adi doza gündə 1 dəfə 10 mq təşkil edir. Pasiyentin fərdi reaksiyasından asılı olaraq doza maksimum sutkada 20 mq-a qədər artırılma bilər. Adətən antidepressiv cavab almaq üçün 2-4 həftə

tələb olunur. Müalicəyə cavabın möhkəmlənməsi üçün, simptomlar aradan qalxdıqdan sonra müalicəni ən azı 6 ay davam etmək lazımdır.

Aqorafobiya ilə və ya aqorafobiyasız panik pozğunluqların müalicəsi

İlk həftə ərzində 5 mq başlanğıc doza məsləhət görülür, daha sonra doza sutkada 10 mq-dək artırılır. Pasiyentin fərdi reaksiyasından asılı olaraq doza maksimum sutkada 20 mq-a qədər artırıla bilər.

Maksimal effektivlik təxminən 3 ay ərzində əldə olunur. Müalicə bir neçə ay davam edir.

Sosial həyəcan pozğunluqları

Adi doza gündə 10 mq təşkil edir. Adətən simptomların yüngülləşməsi üçün 2-4 həftə tələb olunur. Daha sonra pasiyentin fərdi reaksiyasından asılı olaraq, doza sutkada 5 mq-dək enidrilə və ya sutkada 20 mq-dək artırıla bilər. Sosial həyəcan pozğunluqları xroniki gedişli xəstəlikdir və cavabın möhkəmlənməsi üçün 12 həftə ərzində müalicə məsləhət görülür. Müalicəyə cavab verən pasiyentlərin uzunmüddətli müalicəsi 6 ay ərzində tədqiq edilmişdir və residivin qarşısını almaq üçün fərdi olaraq nəzərdən keçirilə bilər; müalicənin faydaları müntəzəm olaraq yenidən qiymətləndirilməlidir.

Sosial həyəcan pozğunluğu dəqiq müəyyən edilmiş diaqnostik terminologiya olan xüsusi pozğunluqdur və onu həddən artıq utancaqlıq ilə qarışdırmaq olmaz. Farmakoterapiya yalnız həyəcan pozğunluğu professional və sosial fəaliyyətə mane olduğu hallarda göstərisdir.

Bu müalicənin koqnitiv-davranış müalicəsi ilə müqayisədə yeri dəyərləndirilməmişdir. Farmakoterapiya ümumi terapevtik strategiyanın bir hissəsidir.

Ümumi həyəcan pozğunluqları

Başlanğıc doza gündə 1 dəfə 10 mq təşkil edir. Pasiyentin fərdi cavabından asılı olaraq, doza maksimum gündə 20 mq-dək artırıla bilər.

20 mq gündəlik doza qəbul edən, müalicəyə cavab verən pasiyentlərin uzunmüddətli müalicəsi 6 ay ərzində tədqiq edilmişdir. Müalicənin faydaları və dozası müntəzəm olaraq, müəyyən vaxt intervalları ilə yenidən qiymətləndirilməlidir.

Obsessiv-kompulsiv pozğunluq

Başlanğıc doza gündə 10 mq təşkil edir. Pasiyentin fərdi reaksiyasından asılı olaraq, doza maksimum gündə 20 mq-dək artırıla bilər.

Obsessiv-kompulsiv pozğunluq xroniki xəstəlik olduğu üçün, onlarda simptomların tam aradan qalxdığından əmin olmaq məqsədilə pasiyentlər kifayət qədər müddətdə müalicə almalıdır.

Müalicənin faydaları və dozası müntəzəm olaraq, müəyyən vaxt intervalları ilə yenidən qiymətləndirilməlidir ("Farmakodinamikası" bölümünə baxın).

Yaşlı pasiyentlər (> 65 yaş)

Başlanğıc doza gündə 5 mq təşkil edir. Pasiyentin fərdi reaksiyasından asılı olaraq, doza maksimum sutkada 10 mq-dək artırıla bilər ("Farmakokinetikası" bölümünə baxın).

Yaşlı pasiyentlərdə sosial həyəcan pozğunluğu zamanı dərman vasitəsinin effektivliyi öyrənilməmişdir.

Pediatrik pasiyentlər

Uşaqların və 18 yaşından kiçik yeniyetmələrin müalicəsində dərman vasitəsinə istifadə etmək olmaz ("Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölümünə baxın).

Böyrək funksiyalarının zəifləməsi

Yüngül və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlərdə dozanın korreksiyası vacib deyil. Ağır böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi 30 ml/dəq-dən aşağı) olan pasiyentlərdə ehtiyatlı olmaq lazımdır ("Farmakokinetikası" bölümünə baxın).

Qaraciyər funksiyalarının zəifləməsi

Yüngül və orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə müalicənin ilk 2 həftəsində başlanğıc doza 5 mq təşkil edir. Pasiyentin fərdi cavab reaksiyasından asılı olaraq doza gündə 10 mq-dək artırıla bilər.

Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə ehtiyatlı olmaq və dozayı diqqətlə titrləmək məsləhət görülür ("Farmakokinetikası" bölümünə baxın).

Zəif CYP2C19 metabolizmi

CYP2C19 metabolizmi zəif olan pasiyentlər üçün müalicənin ilk 2 həftəsi ərzində başlanğıc doza 5 mq təşkil edir. Pasiyentin fərdi reaksiyasından asılı olaraq doza sutkada 10 mq-dək artırıla bilər ("Farmakokinetikası" bölümünə baxın).

Müalicənin dayandırılması zamanı müşahidə olunan kəsilmə simptomları

Müalicənin ani dayandırılmasından qaçınmaq lazımdır. Essitalopram ilə müalicənin dayandırılması zamanı kəsilmə simptomlarının inkişaf riskini azaltmaq üçün, dozanı 1-2 həftə ərzində tədricən azaltmaq lazımdır ("Xüsusi göstərişləri və ehtiyat tədbirləri" və "Əlavə təsirləri" bölümünə baxın). Əgər dozanın azaldılmasından sonra və ya müalicəni dayandırdıqdan sonra dözülməz simptomlar meydana çıxarsa, daha öncə təyin olunan dozanın bərpası nəzərdən keçirilə bilər. Daha sonra həkim yavaş-yavaş dozanı azaltmağa davam edə bilər.

Əlavə təsirləri

Əlavə təsirlər adətən müalicənin 1 və ya 2-ci həftəsində yaranır və müalicə davam etdikdə onların ağırlıq dərəcəsi və tezliyi azalır.

Əlavə təsirlərin tezliyi aşağıdakı parametrlərlə təyin edilir: çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); bəzən ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); nadir hallarda ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$); çox nadir hallarda ($< 1/10000$); məlum deyil (əldə olan məlumatlara görə tezliyi qiymətləndirmək mümkün deyil).

<i>Orqan sistem sinfi</i>	<i>Tezlik</i>	<i>Əlavə təsirlər</i>
Qan və limfa sistemi pozğunluqları	Məlum deyil	Trombositopeniya
İmmun sistem pozğunluqları	Nadir hallarda	Anafilaktik reaksiyalar
Endokrin pozğunluqlar	Məlum deyil	ADH (antidiuretik hormon) sekresiyasının azalması
Metabolizm və qidalanma pozğunluqları	Tez-tez	İştahanın azalması, iştahanın artması, çəkinin artması
	Bəzən	Çəkinin azalması
	Məlum deyil	Hiponatriemiya, anoreksiya ²
Psixi pozğunluqlar	Tez-tez	Həyəcan, narahatlıq, anormal yuxugörmə <i>Qadınlarda və kişilərdə:</i> libidonun zəifləməsi <i>Qadınlarda:</i> anorqazmiya
	Bəzən	Bruksizm, təşviş, əsəbilik, panik pozğunluqlar, qarışıq vəziyyət
	Nadir hallarda	Təşviş, depersonalizasiya, hallüsinasiyalar
	Məlum deyil	Maniya, intihar düşüncəsi, intihar davranışı ¹
Sinir sistemi pozğunluqları	Çox tez-tez	Baş ağrısı
	Tez-tez	Yuxusuzluq, yuxululuq, başgicəllənmə, paresteziya, tremor
	Bəzən	Dad hissiyatı pozğunluqları, yuxu pozğunluqları, bayılma
	Nadir hallarda	Serotonin sindromu
	Məlum deyil	Diskineziya, hərəkəti pozğunluqlar, qıcolmalar, psixomotor narahatlıq/akatiziya ²
Görmə pozğunluqları	Bəzən	Midriaz, görmə pozğunluqları
Qulaq və labirint pozğunluqları	Bəzən	Qulaqda küy
Ürək pozğunluqları	Bəzən	Taxikardiya
	Nadir hallarda	Bradikardiya
	Məlum deyil	EKG-də QT intervalının uzanması, piruet taxikardiyası (<i>torsade de pointes</i>) daxil olmaqla mədəcik aritmiyası
Damar pozğunluqları	Məlum deyil	Ortostatik hipotenziya
Tənəffüs, döş qəfəsi və divararalığı pozğunluqları	Tez-tez	Sinusitlər, əsnəmək
	Bəzən	Burundan qanaxma
Qastrointestinal pozğunluqlar	Çox tez-tez	Ürəkbulanma
	Tez-tez	İshal, qəbizlik, qusma, ağızda quruluq
	Bəzən	Qastrointestinal qanaxmalar (düz bağırsaq qanaxması daxil olmaqla)
Hepatobiliar pozğunluqlar	Məlum deyil	Hepatitlər, qaraciyərin funksional testlərinin qeyri normal göstəriciləri
Dəri və dərialtı toxuma pozğunluqları	Tez-tez	Tərləmənin artması
	Bəzən	Övrə, alopesiya, səpgi, qaşınma
	Məlum deyil	Ekzimoqlar, angionevrotik ödem

Skelet-əzələ və birləşdirici toxuma pozğunluqları	Tez-tez	Artralgiya, mialgiya
Böyrək və sidik sistemi pozğunluqları	Məlum deyil	Sidiyin ləngiməsi
Reproduktiv sistem və süd vəziləri pozğunluqları	Tez-tez	Kişilərdə: ejakulyasiya pozğunluqları, impotensiya
	Bəzən	Qadınlarda: uşaqlıq qanaxması, menorragiya
	Məlum deyil	Qalaktoreya Kişilərdə: priapizm Doğuşdan sonra-qanaxma ³
Ümumi pozğunluqlar və istifadə nəhiyəsinə vəziyyət	Tez-tez	Yorğunluq, qızdırma
	Bəzən	Ödem

¹Essitalopram ilə müalicə zamanı və ya müalicə dayandırıldıqdan sonra erkən mərhələdə intihar düşüncəsi və intihar davranışı halları haqda məlumatlar vardır ("Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölümünə baxın).

²Bu hallar SGUSİ terapeutik sinfi üçün qeydə alınmışdır.

³Bu hallar SGUSİ/SNGUİ terapeutik sinfi üçün qeydə alınmışdır ("Xüsusi göstərişləri və ehtiyat tədbirləri" və "Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi" bölümlərinə baxın)

Yaşla əlaqəli əlavə təsirlər

Əsasən 50 yaşdan yuxarı SGUSİ və trisiklik antidepressantlar qəbul edən pasiyentlərdə epidemioloji tədqiqatlar sümük sınıqları riskinin artdığını göstərmişdir. Bu riskə səbəb olan mexanizm məlum deyil.

Müalicənin dayandırılması zamanı müşahidə olunan kəsilmə simptomları

SGUSİ/SNGUİ qəbulunun dayandırılması (xüsusilə qəfil olduqda) adətən kəsilmə simptomlarına səbəb olur. Ən çox rast gəlinən reaksiyalara başgicəllənmə, hissiyyat pozğunluqları (paresteziya və elektrik şoku hissiyatı), yuxu pozğunluqları (yuxusuzluq və intensiv yuxular daxil olmaqla), təşviş və ya həyəcan, ürəkbulanma və/və ya qusma, tremor, çəşqınlıq, tərləmə, baş ağrısı, ishal, ürəkdöyülmə, emosional qeyri-stabillik, əsəbilik və görmə pozğunluqları aiddir.

Ümumiyyətlə bu hallar yüngül və orta dərəcəli olur, həmçinin öz-özünə aradan qalxır. Lakin bəzi pasiyentlərdə ağır və/və ya uzunmüddətli ola bilər.

Buna görə də essitalopram ilə müalicənin dayandırılması lazım olduqda, dozanı tədricən azaltmaq lazımdır ("İstifadə qaydası və dozası" və "Xüsusi göstərişləri və ehtiyat tədbirləri" bölümlərinə baxın).

QT intervalının uzanması

Hipokaliemiya yaxud daha öncədən QT intervalının uzanması və ya digər ürək xəstəlikləri olan, əsasən, qadın pasiyentlərdə post-marketing dövrə QT intervalının uzanması və mədəcik aritmiyası (piruet taxikardiyası (*torsades de pointes*) daxil olmaqla) haqda məlumatlar vardır ("Əks göstərişləri", "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri", "Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirləri", "Doza həddinin aşılması" və "Farmakodinamikası" bölümünə baxın).

Doza həddinin aşılması

Simptomları

Essitalopram ilə doza həddinin aşılması zamanı müşahidə olunan simptomlar, əsasən, mərkəzi sinir sistemi (başgicəllənmə, tremor, təşviş, nadir hallarda serotonin sindromu, qıcolma və koma), mədə-bağırsaq traktı (ürəkbulanma/qusma), ürək-damar sistemi (hipotenziya, taxikardiya, QT intervalının uzanması və aritmiya) və su-elektrolit balansı (hipokaliemiya, hiponatriemiya) ilə əlaqəlidir.

Müalicəsi

Spesifik antidot mövcud deyil. Tənəffüs yollarının keçiriciliyini dəstəkləmək, həmçinin adekvat oksigenasiya və tənəffüs funksiyasını təmin etmək lazımdır. Mədənin yuyulması və aktivləşdirilmiş kömür istifadəsini nəzərdən keçirmək lazımdır. Peroral qəbuldan sonra mümkün qədər ən qısa müddətdə mədəni yumaq lazımdır. Simptomatik dəstəkləyici tədbirlərlə yanaşı ürəyin və həyatı vacib funksiyaların monitorinqi məsləhət görülür.

Durğunluq ürək çatışmazlığı/bradiaritmia olan, yanaşı olaraq QT intervalını uzadan dərman vasitələrini qəbul edən yaxud metabolizm dəyişiklikləri (məsələn, qaraciyər çatışmazlığı) olan pasiyentlərdə doza həddinin aşılması zamanı EKQ monitorinqi məsləhət görülür.

Buraxılış forması

14 tablet, blisterdə. 2 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C temperaturdan yüksək olmayan, işıqdan qorumaqla və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Actavis Ltd.

BLB015- 016 Bulebel Industrial Estate

Zejtun ZTN 3000, Malta.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

BIH Pharmaceuticals Ltd.

Sofia-1404 Triadica district, Kostenski Vodopad str. 45/V/3 - Bolqarıstan.