

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ципралекс 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эсциталопрам.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг эсциталопрама в виде оксалата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с риской и маркировкой «Е» и «L» симметрично вокруг риски.

Таблетки 10 мг можно разделить на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Большие депрессивные эпизоды.

Паническое расстройство с/без агорафобии.

Социальное тревожное расстройство (социальная фобия).

Генерализованное тревожное расстройство.

Обсессивно-компульсивное расстройство.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Безопасность суточных доз более 20 мг не доказана.

Режим дозирования

Большие депрессивные эпизоды

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сутки.

Обычно требуется 2-4 недели для достижения антидепрессивного эффекта. После исчезновения симптомов требуется лечение в течение, по меньшей мере, 6 месяцев для закрепления ответа на терапию.

Паническое расстройство с/без агорафобии

В течение первой недели лечения рекомендуется начальная доза 5 мг/сутки, которая затем увеличивается до 10 мг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сутки.

Максимальная эффективность достигается примерно через 3 месяца. Терапия длится несколько месяцев.

4688 - 2019

Социальное тревожное расстройство

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сутки.

Обычно требуется 2-4 недели для ослабления симптомов. Для закрепления ответа на терапию рекомендуется лечение в течение 3 месяцев. Было продемонстрировано, что продолжительная терапия ответивших на лечение пациентов в течение 6 месяцев предотвращает рецидив и может рассматриваться индивидуально; необходимо регулярно проводить оценку пользы лечения.

Генерализованное тревожное расстройство

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сутки.

Для закрепления ответа на терапию рекомендуется лечение в течение 3 месяцев. Было продемонстрировано, что продолжительная терапия ответивших на лечение пациентов в течение 6 месяцев предотвращает рецидив и может рассматриваться индивидуально; необходимо регулярно проводить оценку пользы лечения.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 20 мг/сутки.

Продолжительная терапия ответивших на лечение пациентов в 16-недельной открытой фазе лечения изучалась в течение минимум 24 недель у пациентов, получавших 10 или 20 мг/сутки. Поскольку обсессивно-компульсивное расстройство является хроническим заболеванием, курс лечения для пациентов должен быть достаточно длительным для обеспечения полного исчезновения симптомов. Этот период может длиться несколько месяцев или даже больше.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Для начала лечения следует рассмотреть возможность назначения половины обычно рекомендуемой дозы и более низкую максимальную дозу (см. раздел 5.2).

Дети и подростки (до 18 лет)

Ципралекс не следует применять для лечения детей и подростков младше 18 лет, см. раздел 4.4.

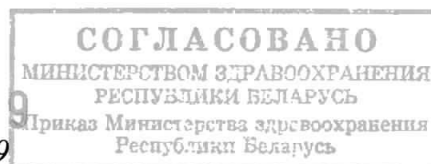
Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или средним нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (CL_{CR} ниже 30 мл/мин) следует назначать препарат с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендуется начальная доза 5 мг/сутки в течение первых двух недель лечения. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сутки (см. раздел 5.2).

4688 - 2019



Пациенты со слабой активностью изофермента CYP2C19

Для пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сутки (см. раздел 5.2).

Способ применения

Ципралекс назначают один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Симптомы отмены

При прекращении лечения препаратом Ципралекс дозу следует уменьшать постепенно в течение не менее одной-двух недель для того, чтобы избежать возможного развития симптомов отмены (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременный прием с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5).

Одновременный прием с обратимыми ингибиторами МАО-А (например, моклобемидом) или с обратимым неселективным ингибитором МАО линезолидом в связи с риском развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.5).

Эсциталопрам противопоказан пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или врожденным удлинением интервала QT.

Одновременный прием с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT.

Одновременный прием с пимозидом.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

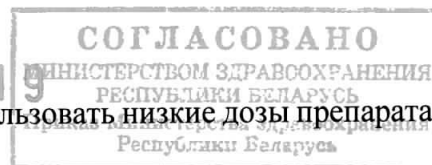
Дети

Антидепрессанты не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. В клинических исследованиях среди детей и подростков, получавших антидепрессанты, суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдались чаще, чем в группе плацебо. Если на основании клинической необходимости все же принимается решение о лечении, за пациентом следует тщательно наблюдать на предмет появления суицидальных симптомов.

При приеме препаратов, относящихся к терапевтическому классу СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), следует учитывать следующие особые указания и меры предосторожности.

Парадоксальная тревога

У некоторых пациентов с паническим расстройством в начале лечения антидепрессантами может наблюдаться усиление симптомов тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно проходит в течение первых двух недель лечения. Чтобы снизить вероятность



возникновения анксиогенного эффекта рекомендуется использовать низкие дозы препарата в начале лечения (см. раздел 4.2).

Судорожные припадки

Следует прекратить прием эсциталопрама в случае развития судорожного припадка в первый раз или в случае увеличения частоты судорожных припадков (у пациентов с ранее диагностированной эпилепсией). СИОЗС не следует применять у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациенты с контролируемой эпилепсией должны находиться под тщательным наблюдением.

Мания

СИОЗС должны с осторожностью применяться у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии маниакальной фазы прием СИОЗС должен быть прекращен.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом лечение СИОЗС может влиять на гликемический контроль. Может потребоваться коррекция доз инсулина и/или пероральных гипогликемических лекарственных средств.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Поскольку улучшение может не наблюдаться в течение первых нескольких недель терапии или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до улучшения их состояния. Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно повышение риска суицида.

Другие психические расстройства, для лечения которых назначают эсциталопрам, также могут быть связаны с повышенным риском возникновения суицидальных явлений. Кроме того, эти состояния могут являться сопутствующей патологией по отношению к большому депрессивному расстройству. При лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать те же предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальные явления, или пациенты со значимым уровнем суицидального мышления до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо. Медикаментозное лечение таких пациентов и, в частности, пациентов с высоким риском суицида, должно проводиться под тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и после изменения дозы. Пациенты (и лица, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычные изменения в поведении, и немедленно обращаться за медицинской помощью при появлении этих симптомов.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Прием СИОЗС/СИОЗСиН ассоциируется с развитием акатизии, характеризующейся развитием субъективно неприятного или угнетающего беспокойства и потребности в постоянном движении, часто в сочетании с неспособностью сидеть или стоять неподвижно.

Акатизия чаще всего проявляется в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов с такими симптомами повышение дозы может привести к ухудшению состояния.

Гипонатриемия

При приеме СИОЗС сообщалось о редких случаях развития гипонатриемии, возможно связанной с неадекватной секрецией антидиуретического гормона (СНС АДГ) и обычно проходящей при прекращении терапии. Следует соблюдать осторожность у пациентов, входящих в группу риска, в частности пациентов пожилого возраста, пациентов с циррозом печени или у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, способные вызвать гипонатриемию.

Кровотечение

При приеме СИОЗС сообщалось о случаях нарушения кожного гемостаза, таких как экхимоз и пурпура. Применение СИОЗС/СИОЗСиН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6, 4.8). Принимающим СИОЗС пациентам следует соблюдать осторожность особенно при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов; лекарственных средств, которые, как известно, влияют на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотики и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), тиклопидин и дипиридамол), а также пациентам со склонностью к кровотечениям в анамнезе.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Клинический опыт одновременного применения СИОЗС и электросудорожной терапии (ЭСТ) ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность.

Обратимые селективные ингибиторы МАО-А

В связи с риском развития серотонинового синдрома прием эсциталопрама одновременно с ингибиторами МАО-А обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Серотониновый синдром

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме эсциталопрама и лекарственных средств с серотонинергическим действием, таких как триптаны (включая суматриптан), опиоиды (включая трамадол) и триптофан.

В редких случаях о развитии серотонинового синдрома сообщалось у пациентов при приеме СИОЗС одновременно с серотонинергическими лекарственными средствами. На развитие данного состояния может указывать комбинация таких симптомов, как агитация, тремор, миоклонус и гипертермия. В случае развития серотонинового синдрома следует немедленно прекратить прием СИОЗС и серотонинергических лекарственных средств и начать симптоматическую терапию.

Зверобой продырявленный

Одновременный прием СИОЗС и лекарственных средств из растительного сырья, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению случаев нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Симптомы отмены при прекращении лечения

При прекращении приема препарата, особенно резкой, часто возникают симптомы отмены (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях при прекращении лечения нежелательные реакции наблюдались приблизительно у 25% пациентов, принимавших эсциталопрам, и у 15% пациентов, принимавших плацебо.

Риск развития симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность терапии и дозу, а также скорость снижения дозы. Чаще всего сообщалось о головокружении, расстройстве чувствительности (в том числе парестезии и ощущении прохождения тока), расстройстве сна (в том числе бессоннице и интенсивных сновидениях), ажитации или чувстве тревоги, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диарее, сердцебиении, эмоциональной нестабильности, раздражительности, расстройстве зрения. Как правило, эти симптомы выражены слабо или умеренно, однако у некоторых пациентов они могут проявляться в более тяжелой форме.

Симптомы обычно появляются в течение первых нескольких дней после прекращения приема препарата, однако известно об очень редких случаях возникновения таких симптомов у пациентов, случайно пропустивших прием дозы препарата.

В большинстве случаев симптомы спонтанно исчезают в течение 2 недель, хотя у некоторых пациентов они могут длиться дольше (2-3 месяца и более). Поэтому при прекращении терапии рекомендуется постепенно снижать дозу эсциталопрама в течение нескольких недель или месяцев в соответствии с потребностями пациента (см. подраздел «Симптомы отмены» в разделе 4.2).

Сексуальная дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции с сохранением симптомов, несмотря на прекращение приема СИОЗС/СИОЗСиН.

Ишемическая болезнь сердца

В связи с ограниченным опытом клинического применения пациентам с ишемической болезнью сердца данный лекарственный препарат следует принимать с осторожностью (см. раздел 5.3).

Удлинение интервала QT

Было установлено, что эсциталопрам вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT и развитии желудочковой аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию (torsade de pointes), преимущественно у женщин, пациентов с гипокалиемией, удлинением интервала QT в анамнезе или другими заболеваниями сердца (см. разделы 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с выраженной брадикардией, у пациентов, недавно перенесших острый инфаркт миокарда, или с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Нарушения электролитного баланса, такие как гипокалиемия и гипомagneмизация, повышают риск развития злокачественных аритмий, поэтому должны быть скорректированы до начала приема эсциталопрама.

До начала лечения пациентов с компенсированными заболеваниями сердца следует провести исследование ЭКГ.

При появлении признаков сердечной аритмии во время приема эсциталопрама, следует прекратить лечение и провести ЭКГ.

Закрывтоугольная глаукома

СИОЗС, в том числе эсциталопрам, могут влиять на размер зрачка, что приводит к

мидриаза. Данный мидриатический эффект потенциально может привести к сужению поля зрения, что приводит к повышенному внутриглазному давлению и развитию закрытоугольной глаукомы, особенно у предрасположенных пациентов. Поэтому эсциталопрам следует принимать с осторожностью пациентам с закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременный прием противопоказан:

Неселективные необратимые ИМАО

Сообщалось о серьезных реакциях у пациентов, принимающих СИОЗС одновременно с неселективным необратимым ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО), а также у пациентов, которые некоторое время назад прекратили прием СИОЗС, а затем начали получать терапию ИМАО (см. раздел 4.3). В некоторых случаях у пациентов развивался серотониновый синдром (см. раздел 4.8).

Прием эсциталопрама одновременно с неселективными необратимыми ИМАО противопоказан. Прием эсциталопрама может быть начат через 14 суток после прекращения лечения необратимыми ИМАО. Прием неселективных необратимых ИМАО можно начинать не ранее, чем через 7 суток после прекращения приема эсциталопрама.

Пимозид

Одновременный прием однократной дозы пимозида 2 мг и рацемического циталопрама 40 мг/сутки в течение 11 суток приводил у пациентов к увеличению AUC и C_{max} пимозида, хотя и не систематически на протяжении всего исследования. Одновременный прием пимозида и циталопрама вызывал увеличение скорректированного интервала QT в среднем примерно на 10 мс. В связи с взаимодействием, выявленным при приеме пимозида в низкой дозе, одновременный прием эсциталопрама и пимозида противопоказан.

Удлинение интервала QT

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования эсциталопрама в комбинации с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, не проводились. Нельзя исключать аддитивный эффект эсциталопрама и таких лекарственных препаратов. Таким образом, одновременный прием эсциталопрама и следующих лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, противопоказан: антиаритмические препараты IA и III класса, антипсихотические препараты (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые противомикробные препараты (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин в/в, пентамидин, противомаларийные средства, в особенности галофантрин), некоторые антигистаминные препараты (астемизол, мизоластин).

Одновременный прием, требующий осторожности при применении:

Обратимый селективный ингибитор МАО-А (моклобемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома прием эсциталопрама одновременно с ингибитором МАО-А не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если прием комбинации лекарственных средств необходим, следует начать с минимальных рекомендуемых доз, также настоятельно рекомендуется проведение клинического контроля состояния

пациента.

Прием эсциталопрама можно начинать как минимум через сутки после прекращения лечения обратимым ИМАО (RIMA) моклобемидом.

Селегилин

В связи с риском развития серотонинового синдрома необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме с селегилином (необратимым ингибитором МАО-В).

Серотонинергические лекарственные средства

Одновременный прием с серотонинергическими лекарственными средствами, например, опиоидами (включая трамадол) и триптанами (включая суматриптан), может привести к развитию серотонинового синдрома.

Лекарственные средства, снижающие порог судорожной готовности

СИОЗС могут снижать порог судорожной готовности. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме других лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности (например, антидепрессанты (трициклические, СИОЗС), нейролептики (фенотиазины, тioxантены и бутирофеноны), мефлохин, бупропион и трамадол).

Литий, триптофан

Были получены сообщения об усилении эффекта СИОЗС при одновременном приеме с литием или триптофаном, поэтому принимать СИОЗС одновременно с данными лекарственными средствами следует с осторожностью.

Зверобой продырявленный

Одновременный прием СИОЗС и препаратов из лекарственного растительного сырья, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению числа нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Кровотечение

При одновременном приеме эсциталопрама с пероральными антикоагулянтами может наблюдаться изменение антикоагулянтного эффекта. У пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, необходим тщательный контроль свертываемости крови в начале или в конце терапии эсциталопрамом (см. раздел 4.4).

Одновременный прием с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может повысить риск кровотечения (см. раздел 4.4).

Алкоголь

Фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий эсциталопрама с алкоголем не ожидается. Однако, как и в случае с другими психотропными лекарственными средствами, одновременный прием с алкоголем не рекомендуется.

Лекарственные препараты, вызывающие гипокалиемию/гипомагниемию

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме лекарственных препаратов, вызывающих гипокалиемию/гипомагниемию, так как в этом случае повышается риск развития злокачественной аритмии (см. раздел 4.4).

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику эсциталопрама

Метаболизм эсциталопрама в основном осуществляется при участии изофермента CYP2C19. В метаболизме могут принимать участие изоферменты CYP3A4 и CYP2D6, хотя и в меньшей степени. Метаболизм основного метаболита S-DCT (деметилованного эсциталопрама), видимо, частично катализируется изоферментом CYP2D6.

Одновременный прием эсциталопрама и омепразола (ингибитор изофермента CYP2C19) приводил к умеренному (примерно на 50%) повышению концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Одновременный прием эсциталопрама и циметидина (неспецифический умеренный ингибитор ферментов) приводил к умеренному повышению (примерно на 70%) концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Таким образом, следует соблюдать осторожность при приеме максимальных доз эсциталопрама одновременно с ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразолом, флуоксетином, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) и циметидином.

На основании клинической оценки может потребоваться уменьшение дозы эсциталопрама.

Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных средств

Эсциталопрам является ингибитором изофермента CYP2D6. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме эсциталопрама с лекарственными средствами, в основном метаболизирующимися при участии данного изофермента и имеющими узкий терапевтический индекс, например, флекаинидом, пропafenоном и метопрололом (в случае приема при сердечной недостаточности) или некоторыми лекарственными средствами, действующими на ЦНС и в основном метаболизирующимися посредством CYP2D6, например, антидепрессантами, такими как дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин, или антипсихотическими средствами, такими как рисперидон, тиоридазин и галоперидол. Может потребоваться коррекция дозы.

Одновременный прием с дезипрамином или метопрололом приводил к двукратному увеличению концентрации в плазме крови этих двух субстратов изофермента CYP2D6.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что эсциталопрам может также незначительно ингибировать изофермент CYP2C19. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме с лекарственными средствами, метаболизирующимися изоферментом CYP2C19.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные клинические данные о применении эсциталопрама у беременных женщин.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Эсциталопрам во время беременности следует принимать только в случаях крайней необходимости и после тщательной оценки соотношения «польза - риск».

Если прием эсциталопрама матерью продолжался на поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре, то новорожденные должны находиться под наблюдением. Если эсциталопрам принимался в период до рождения ребенка или незадолго до рождения ребенка, у новорожденного могут появиться эффекты отмены.

В случае приема матерью СИОЗС/СИОЗСиН на поздних сроках беременности у новорожденного могут развиваться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильная температура, трудности с приемом пищи, рвота, гипогликемия, гипертонус, гипотонус, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, выраженная вялость, постоянный плач, сонливость, трудности со сном. Данные симптомы могут возникать вследствие либо эффектов отмены, либо чрезмерного серотонинергического действия. В большинстве случаев подобные осложнения развиваются сразу же или в скором времени (в течение 24 часов) после родов.

Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повысить риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Наблюдаемый риск составил приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции наблюдается 1-2 случая персистирующей легочной гипертензии новорожденных на 1000 беременностей.

Данные обсервационных исследований показали повышенный риск (менее чем в два раза) развития послеродового кровотечения после воздействия СИОЗС/СИОЗСиН в течение месяца до родов (см. разделы 4.4, 4.8).

Лактация

Ожидается, что эсциталопрам будет выделяться с грудным молоком, поэтому во время лечения грудное вскармливание не рекомендуется.

Фертильность

Исследования на животных свидетельствуют о том, что некоторые СИОЗС могут влиять на качество спермы (см. раздел 5.3).

Случаи применения некоторых СИОЗС показали, что влияние на качество спермы у человека обратимо. До настоящего времени влияния на фертильность человека не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Хотя было показано, что Ципралекс не влияет на интеллектуальные функции и психомоторную активность, любое воздействующее на психику лекарственное средство может повлиять на суждения или навыки. Пациенты должны быть предупреждены о потенциальном риске влияния на их способность управлять транспортными средствами или работу с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции наиболее часто развиваются на первой или второй неделе лечения и обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии.

Ниже, в зависимости от системно-оргannого класса и частоты, перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные при приеме препаратов класса СИОЗС, и сообщавшиеся при приеме эсциталопрама или в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, или в виде спонтанных сообщений во время пострегистрационного опыта применения.

Частота приводится согласно клиническим исследованиям без корректировки по плацебо.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Нарушение секреции АДГ, гиперпролактинемия ¹
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Снижение аппетита, повышение аппетита, увеличение массы тела
	Нечасто	Снижение массы тела
	Частота неизвестна	Гипонатриемия, анорексия ²
Психические нарушения	Часто	Чувство тревоги, беспокойство, необычные сновидения, снижение либидо У женщин: аноргазмия
	Нечасто	Бруксизм, жажда, нервность, панические атаки, спутанность сознания
	Редко	Агрессия, деперсонализация, галлюцинации
	Частота неизвестна	Мания, суицидальные мысли, суицидальное поведение ³
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Бессонница, сонливость, головокружение, парестезия, тремор
	Нечасто	Нарушения вкусовых ощущений, нарушение сна, обморок
	Редко	Серотониновый синдром
	Частота неизвестна	Дискинезия, двигательные нарушения, судорожные расстройства, психомоторное возбуждение/акатизия ²
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Мидриаз, нарушения зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Тиннитус
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия
	Редко	Брадикардия
	Частота неизвестна	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, желудочковая аритмия, включая пируэтную желудочковую тахикардию (torsade de pointes)

Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Синусит, зевота
	Нечасто	Носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея, запор, рвота, сухость во рту
	Нечасто	Желудочно-кишечные кровотечения (в том числе ректальное кровотечение)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гепатит, нарушения функциональных показателей печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Повышенная потливость
	Нечасто	Крапивница, алоpecia, сыпь, зуд
	Частота неизвестна	Экхимоз, ангионевротический отёк
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	У мужчин: нарушение эякуляции, импотенция
	Нечасто	У женщин: метроррагия, меноррагия
	Частота неизвестна	Галакторея У женщин: послеродовое кровотечение ⁴ У мужчин: приапизм
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Усталость, пирексия
	Нечасто	Отеки

¹ О данном явлении сообщалось для класса СИОЗС/СИОЗСиН.

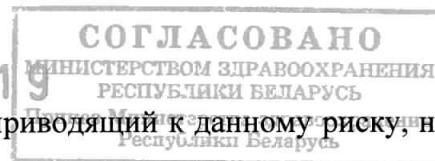
² О данных явлениях сообщалось для класса СИОЗС.

³ Случаи появления суицидальных мыслей и поведения были отмечены при приеме эсциталопрама и вскоре после отмены терапии (см. раздел 4.4).

⁴ О данных явлениях сообщалось для класса СИОЗС/СИОЗСиН (см. разделы 4.4, 4.6).

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях удлинения интервала QT, преимущественно у пациентов с уже имеющимися кардиологическими заболеваниями. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ЭКГ у здоровых участников исследования изменение от исходного уровня скорректированного интервала QT (коррекция по формуле Фредерика) составило 4,3 мс для дозы 10 мг/сутки и 10,7 мс для дозы 30 мг/сутки.

Эпидемиологические исследования в основном с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали повышенный риск костных переломов у пациентов, принимающих



СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к данному риску, не установлен.

Симптомы отмены при прекращении терапии

Прекращение приема лекарственных средств класса СИОЗС/СИОЗСиН (особенно резкое) часто приводит к развитию симптомов отмены. Чаще всего сообщается о головокружении, расстройстве чувствительности (в том числе парестезии и ощущения прохождения тока), расстройстве сна (в том числе бессоннице и ярких сновидениях), ажитации или чувстве тревоги, тошноте и/или рвоте, треморе, спутанности сознания, повышенном потоотделении, головной боли, диарее, сердцебиении, эмоциональной нестабильности, раздражительности, расстройстве зрения. Как правило, эти явления выражены слабо или умеренно и спонтанно исчезают, однако, у некоторых пациентов они могут проявляться в более тяжелой форме и/или более длительно. Таким образом, при отсутствии необходимости терапии эсциталопрамом рекомендуется проводить постепенную отмену препарата путем снижения его дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Токсичность

Клинические данные о передозировке эсциталопрама ограничены и во многих случаях связаны с одновременной передозировкой других лекарственных средств. Сообщалось, что в большинстве случаев симптомы передозировки были легкими или отсутствовали. О летальных исходах при передозировке только эсциталопрама сообщалось редко, в большинстве случаев летальные исходы наблюдались при передозировке одновременно принятых лекарственных средств. Прием одного эсциталопрама в дозах 400-800 мг не сопровождался развитием каких-либо серьезных симптомов.

Симптомы

При передозировке эсциталопрама в основном зарегистрированы симптомы со стороны центральной нервной системы (от головокружения, тремора и ажитации до редких случаев развития серотонинового синдрома, судорог и комы), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота/рвота), сердечно-сосудистой системы (гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT и аритмия) и нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия).

Лечение

Специфического антидота не существует. Следует обеспечить нормальную проходимость

дыхательных путей, оксигенацию и вентиляцию легких. Следует провести промывание желудка и назначить активированный уголь. Промывание желудка следует провести как можно быстрее после приема препарата. Рекомендуются контролировать показатели работы сердца и других жизненно важных органов и проводить общую симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB10

Механизм действия

Эсциталопрам является селективным ингибитором обратного захвата серотонина (5-НТ) с высокой аффинностью к первичному участку связывания. Он также связывается с аллостерическим центром транспортера серотонина с аффинностью меньшей в тысячу раз. Аллостерическая модуляция транспортера серотонина усиливает связывание эсциталопрама в первичном участке связывания, что приводит к более полному ингибированию обратного захвата серотонина.

Эсциталопрам не обладает или обладает очень слабой аффинностью к ряду рецепторов, включая: серотониновые 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂ рецепторы, ДА D₁ и D₂ рецепторы, α₁-, α₂-, β-адренорецепторы, гистаминовые H₁, мускариновые холинергические, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы.

Ингибирование обратного захвата 5-НТ – это единственный возможный механизм действия, объясняющий фармакологические и клинические эффекты эсциталопрама.

Эсциталопрам является S-энантиомером рацемата (циталопрама) и является энантиомером, который обладает терапевтической активностью. Фармакологические исследования показали, что R-энантиомер не является пассивным, он противодействует повышению уровня серотонина и, как следствие, фармакологическим свойствам S-энантиомера.

Клиническая эффективность и безопасность

Депрессивные эпизоды

В трех из четырех двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных (8-недельных) исследованиях пришли к заключению, что эсциталопрам эффективен при лечении острой фазы больших депрессивных эпизодов.

Антидепрессивный эффект наблюдался уже через две недели при приеме эсциталопрама в дозах 10 и 20 мг. После 8 недель терапии эсциталопрам в дозе 20 мг превосходил циталопрам в дозе 40 мг. Зависимость доза-реакция для эсциталопрама была очевидна у пациентов с тяжелой депрессией, свидетельствуя, что для них, вероятно, предпочтительна более высокая доза эсциталопрама (20 мг), чем обычная начальная доза (10 мг).

В долгосрочном (24-недельном) двойном слепом исследовании эсциталопрама 10 мг в сравнении с циталопрамом 20 мг эсциталопрам был по меньшей мере так же эффективен, как и циталопрам, и в два раза меньше пациентов, принимавших эсциталопрам, прекратили его прием из-за нежелательных реакций. В долгосрочном исследовании по профилактике рецидивов 274 пациента, для которых начальная 8-недельная фаза лечения в открытом режиме эсциталопрамом 10 или 20 мг/сутки была эффективной, были рандомизированы для продолжения лечения эсциталопрамом в той же дозе или плацебо в течение до 36 недель. В

данном исследовании у пациентов, продолжавших лечение эсциталопрамом, наблюдалось значительно более длительное время до наступления рецидива в течение последующих 36 недель по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Паническое расстройство

Эффективность эсциталопрама в лечении панического расстройства была продемонстрирована в 10-недельном исследовании с адаптируемой дозой, в котором сравнивали эсциталопрам в дозе 5-20 мг/сутки с плацебо и рацемическим циталопрамом в дозе 10-40 мг/сутки.

Эсциталопрам статистически значимо превосходил плацебо, что было продемонстрировано измерением частоты, тяжести и продолжительности панических атак и сопутствующих симптомов. Циталопрам также был эффективен по сравнению с плацебо по большинству показателей эффективности.

Для большинства нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, наблюдавшихся по крайней мере у 5% пациентов, частота сообщений была выше в группе циталопрама, чем в группе эсциталопрама.

Социальное тревожное расстройство

Эсциталопрам продемонстрировал эффективность как в трех краткосрочных (12-недельных) исследованиях, так и у пациентов, ответивших на лечение в 6-месячном исследовании по профилактике рецидивов при социальном тревожном расстройстве.

В плацебо-контролируемом долгосрочном исследовании (24 недели) была продемонстрирована эффективность 5, 10 и 20 мг эсциталопрама.

При лечении социального тревожного расстройства эсциталопрам 20 мг/сутки статистически значимо превосходил пароксетин 20 мг/сутки, а также дозы эсциталопрама 5 мг/сутки и 10 мг/сутки. Наблюдались преходящие симптомы отмены (длящиеся менее 2 недель во всех группах лечения активным препаратом). У пациентов, принимавших пароксетин, симптомы наблюдались гораздо чаще, чем у пациентов, принимавших эсциталопрам ($P \leq 0,05$).

В объединенных данных, включающих 670 пациентов, получавших эсциталопрам, и 341 пациента, получавших плацебо, на лечение ответили 58,1% и 40,2% пациентов соответственно (оценка 1 или 2 по шкале CGI-I), а ремиссия была достигнута у 24,8% и 12,9% пациентов соответственно (оценка 1 или 2 по шкале CGI-S) ($P \leq 0,001$).

Генерализованное тревожное расстройство

Эсциталопрам в дозах 10 и 20 мг/сутки был эффективен в четырех из четырех плацебо-контролируемых исследованиях. Эсциталопрам в дозе 5 мг/сутки не был эффективным.

В объединенных данных трех исследований с аналогичным 8-недельным дизайном и включавших 421 пациента, получавших эсциталопрам, и 419 пациентов, получавших плацебо, на лечение ответили 47,5% и 28,9% пациентов соответственно, а ремиссия была достигнута у 37,1% и 20,8% пациентов соответственно ($P \leq 0,001$). Устойчивый эффект наблюдался с 1-й недели. В четвертом исследовании (12-недельное), включавшем пароксетин, эсциталопрам 10 мг/сутки значительно превосходил пароксетин 20 мг/сутки. Преходящие симптомы отмены значительно чаще наблюдались для пароксетина, чем для эсциталопрама в дозах 5, 10 и 20 мг/сутки ($P \leq 0,01$).

Эсциталопрам 20 мг/сутки значительно снижал риск рецидива в 24-76-недельном рандомизированном исследовании у 373 пациентов, ответивших на лечение, во время начальной 12-недельной фазы лечения в открытом режиме.

Обсессивно-компульсивное расстройство

В краткосрочной перспективе (12 недель) эсциталопрам в дозе 20 мг/сутки отличался от плацебо по общему баллу по шкале Y-BOCS и подшкалам Y-BOCS для навязчивых состояний и навязчивых реакций, а также по общему баллу по шкале NIMH-OCS. В анализе наблюдаемых случаев эсциталопрам был эффективен как в дозе 10 мг/сутки ($p = 0,005$), так и в дозе 20 мг/сутки ($p < 0,001$).

Длительный поддерживающий эффект был продемонстрирован в двух исследованиях: 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании по определению дозы и 16-недельном плацебо-контролируемом исследовании по профилактике рецидивов.

В долгосрочном 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании по определению дозы эсциталопрам 10 мг/сутки ($p < 0,05$) или 20 мг/сутки ($p < 0,01$) был значительно эффективнее плацебо, что определялось по первичной конечной точке, общему баллу по шкале Y-BOCS, а также по вторичным подшкалам Y-BOCS для навязчивых состояний и навязчивых реакций и шкале NIMH-OCS (10 мг/сутки ($p < 0,01$) и 20 мг/сутки ($p < 0,001$) эсциталопрама).

Поддержание эффективности и профилактика рецидива были продемонстрированы для эсциталопрама 10 и 20 мг/сутки у пациентов, ответивших на терапию эсциталопрамом в 16-недельной открытой фазе лечения и которые были включены в 24-недельное (двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное) исследование по профилактике рецидива. В исследовании по профилактике рецидива при приеме эсциталопрама 10 мг/сутки ($p = 0,014$) или 20 мг/сутки ($p < 0,001$) наблюдалось значительно меньшее количество рецидивов.

В исследованиях лечения обсессивно-компульсивного расстройства эсциталопрамом наблюдалось значительное и положительное влияние эсциталопрама на качество жизни (по оценке SF-36 и SDS).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция почти полная и не зависит от приема пищи. Среднее время до достижения максимальной концентрации в плазме крови (среднее T_{max}) составляет 4 часа после многократного приема. Ожидается, что, как и в случае с рацемическим циталопрамом, абсолютная биодоступность эсциталопрама составит около 80%.

Распределение

Каждый объем распределения ($V_{d\beta}/F$) после приема внутрь составляет от 12 до 26 л/кг. Связывание эсциталопрама и его основных метаболитов с белками плазмы крови ниже 80%.

Биотрансформация

Эсциталопрам метаболизируется в печени до деметилированного и дидеметилированного метаболитов. Оба метаболита являются фармакологически активными. Альтернативно азот может окисляться до метаболита N-оксида. Основное вещество и его метаболиты частично выводятся в форме глюкуронидов. После многократного приема средние концентрации деметил- и дидеметил- метаболитов обычно составляют 28-31% и $< 5\%$, соответственно, от концентрации эсциталопрама. Биотрансформация эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изофермента CYP2C19. Возможно некоторое участие изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

Элиминация

Период полувыведения ($t_{1/2\beta}$) после многократного приема составляет около 30 часов, а клиренс из плазмы крови при приеме внутрь (Cl_{oral}) составляет около 0,6 л/мин. У основных метаболитов эсциталопрама период полувыведения более продолжительный. Считается, что эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью (метаболический путь) и почками; большая часть дозы выводится в виде метаболитов с мочой.

Линейность

Фармакокинетика линейная. Равновесная концентрация достигается примерно через 1 неделю. Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 50 нмоль/л (диапазон от 20 до 125 нмоль/л) и достигается при суточной дозе 10 мг.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

По-видимому, у пожилых пациентов эсциталопрам выводится медленнее, чем у более молодых. Системная экспозиция (AUC) у пожилых на 50% больше, чем у молодых здоровых добровольцев (см. раздел 4.2).

Сниженная функция печени

У пациентов с легким или средним нарушением функции печени (класс А и В по шкале Чайлда-Пью) период полувыведения эсциталопрама увеличивался в два раза, а экспозиция была на 60% больше по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

Сниженная функция почек

При приеме рацемического циталопрама у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина (CL_{cr}) 10-53 мл/мин) наблюдался более длительный период полувыведения и небольшое увеличение экспозиции. Концентрации метаболитов в плазме крови не изучались, однако они могут быть повышены (см. раздел 4.2).

Полиморфизм

У пациентов со слабой активностью изофермента CYP2C19 концентрация эсциталопрама в плазме крови в два раза выше, чем у пациентов с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений экспозиции у пациентов со слабой активностью изофермента CYP2D6 обнаружено не было (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Полный стандартный набор доклинических исследований не проводился, поскольку связывающие токсикокинетические и токсикологические исследования, проведенные на крысах с эсциталопрамом и циталопрамом, продемонстрировали аналогичный профиль. Таким образом, вся информация, полученная для циталопрама, может быть экстраполирована на эсциталопрам.

В сравнительных токсикологических исследованиях на крысах эсциталопрам и циталопрам оказывали токсическое действие на сердце, включая застойную сердечную недостаточность, после введения в течение нескольких недель при использовании доз, которые вызывали общую токсичность. Кардиотоксичность, по-видимому, коррелирует с максимальными концентрациями в плазме крови, а не с системной экспозицией (AUC). Максимальные концентрации в плазме крови на уровне, не вызывающем отрицательных эффектов, превышали (в 8 раз) концентрации при клиническом применении, а AUC эсциталопрама была только в 3-4 раза выше, чем экспозиция при клиническом применении. Для циталопрама значения AUC для S-энантиомера были в 6-7 раз выше, чем экспозиция,

достигаемая при клиническом применении. Полученные результаты, вероятно, связаны с повышенным влиянием на биогенные амины, то есть со вторичным по отношению к первичным фармакологическим эффектам, что приводит к гемодинамическим эффектам (снижение коронарного кровотока) и ишемии. Однако точный механизм кардиотоксичности у крыс не ясен. Клинический опыт применения циталопрама и опыт клинических исследований эсциталопрама не указывают на то, что эти данные имеют клиническую корреляцию.

В некоторых тканях крыс, например, легких, придатках яичка и печени, наблюдалось повышенное содержание фосфолипидов после введения эсциталопрама и циталопрама в течение более длительного периода времени. Данные изменения в придатках яичка и печени наблюдались при экспозиции, схожей с таковой у человека. Этот эффект обратим после прекращения лечения. Накопление фосфолипидов (фосфолипидоз) у животных наблюдалось в связи со многими катионными амфифильными лекарственными средствами. Неизвестно, имеет ли данное явление какое-либо существенное значение для человека.

В исследовании токсического действия на внутриутробное развитие у крыс наблюдались эмбриотоксические эффекты (снижение массы плода и обратимая задержка оксификации) при экспозиции в выражении AUC, превышающей экспозицию, достигаемую при клиническом применении. Увеличение частоты пороков развития не наблюдалось. Пренатальное и постнатальное исследование показало снижение выживаемости во время периода лактации при экспозиции в выражении AUC, превышающей экспозицию, достигаемую при клиническом применении.

Данные исследований на животных показали, что некоторые СИОЗС вызывают снижение индекса фертильности и индекса беременности, уменьшение числа имплантаций и изменение качества спермы при экспозиции, значительно превышающей экспозицию у человека. Данные исследований на животных касательно этого аспекта для эсциталопрама отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Тальк

Микрокристаллическая целлюлоза силикатированная

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки:

Opadry OY-S-28849 белый (E171):

Гипромеллоза 5 cP

Титана диоксид (E 171)

Макрогол 400

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

4688 - 2019

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.
Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 2 блистера в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Неиспользованный препарат или его отходы должны быть утилизированы согласно требованиям местного законодательства.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания
Х. Лундбек А/О
Оттилиавай 9
2500 Вальбю

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Республики Беларусь

За любой информацией следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь
220140 Республика Беларусь
Город Минск
Улица Притыцкого, 79-8, офис №10
тел. +375 (17) 336 77 89

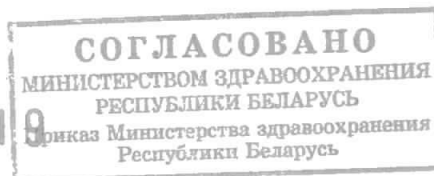
8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Регистрационное удостоверение №6519/03/08/13/19

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 27 ноября 2003 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 05 апреля 2019 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Ципралекс доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена в информационно-телекоммуникационной сети Интернет (<https://rceth.by>).