CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deprigen, 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg escytalopramu (*Escitalopramum)* w postaci escytalopramu szczawianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Deprigen, 15 mg: owalna, dwuwypukła, biała tabletka powlekana, o wymiarach 7,3 x 10,6 mm z obustronną linią podziału, oznaczona po jednej stronie literą ‘E’. Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:
- dużych epizodów depresyjnych,
- lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii,
- fobii społecznej,
- zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych przekraczających 20 mg.

Produkt leczniczy Deprigen stosuje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Duże epizody depresyjne
Zwykła dawka to 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2-4 tygodniach stosowania produktu.
Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 6 miesięcy, aby uzyskać utrwalenie się odpowiedzi na leczenie.

Lęk napadowy z agorafobią lub bez agorafobii
W pierwszym tygodniu zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. Dawkę można następnie zwiększać, maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Maksymalną skuteczność osiąga się po około 3 miesiącach stosowania produktu leczniczego. Leczenie trwa kilka miesięcy.

Fobia społeczna
Zwykła dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminowa terapia osób reagujących na leczenie była analizowana przez 6 miesięcy, można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; korzyści z prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem określonej choroby; nie należy mylić jej z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne.

Nie przeprowadzono oceny omawianego leczenia w stosunku do poznawczej terapii behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenia obsesyjno - kompulsyjne
Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Zaburzenie obsesyjno – kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni przez odpowiedni okres tak, aby istniała pewność, że objawy ich choroby ustąpiły.

Korzyści terapeutyczne i stosowana dawka powinny być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)
W początkowym okresie leczenia należy rozważyć stosowanie połowy zwykle zalecanej dawki oraz podawanie mniejszej dawki maksymalnej (patrz punkt 5.2).
Nie badano skuteczności stosowania produktu leczniczego Deprigen w leczeniu fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (<18 lat)
Produkt leczniczy Deprigen nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę.
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie wyjątkowej ostrożności, również podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2.)

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19
Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, zaleca się stosowanie dawki 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.
W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Reakcje obserwowane po odstawieniu leku
Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie produktem leczniczym Deprigen dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres przynajmniej 1-2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8).
W przypadku wystąpienia objawów nietolerowanych przez pacjenta, będących następstwem zmniejszenia dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

Dostępne są tabletki powlekane zawierające 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg w celu dostosowania dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Deprigen jest przeciwwskazane u pacjentów:
- z nadwrażliwością na escytalopram lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednocześnie leczonych nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego z pobudzeniem; drżenie, wysoka gorączka (patrz punkt 4.5).
- leczonych skojarzeniem escytalopramu z odwracalnym inhibitorem MAO-A (np. moklobemid) lub odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO – linezolidem, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
Produkt leczniczy Deprigen nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W próbach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze, myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo.
Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych.
Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny
U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi wystąpić mogą objawy lękowe. Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowanego leczenia.Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe
Stosowanie leku należy przerwać w razie wystąpienia drgawek. U pacjentów z nieustabilizowaną padaczką, należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z opanowaną farmakologicznie padaczką powinni pozostawać pod stałą kontrolą. Leki z grupy SSRI należy odstawić w razie zwiększenia częstości występowania napadów drgawkowych.

Stany maniakalne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić w przypadku wystąpienia fazy maniakalnej.

Cukrzyca
U chorych na cukrzycę leczenie produktami leczniczymi z grupy SSRI może wpływać na kontrolowane uprzednio stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne
Depresja wiąże się ze zwiększeniem zagrożenia występowania myśli samobójczych, samouszkodzenia się i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Zagrożenie to utrzymuje się aż do istotnej remisji. Poprawa może nie nastąpić w pierwszych paru tygodniach leczenia lub przez dłuższy okres terapii i pacjentów należy przez ten czas dokładnie monitorować. Ogólne doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym okresie ustępowania objawów choroby.
Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się Deprigen, również mogą się wiązać ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto zaburzenia te mogą przebiegać z dużym zaburzeniem depresyjnym. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym.
Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ze znacznie nasilonymi myślami o samobójstwie, przed rozpoczęciem leczenia są bardziej zagrożeni myślami lub próbami samobójczymi i dlatego powinni być dokładnie monitorowani podczas leczenia.
Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, prowadzonych wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat większe ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.
Terapii powinno towarzyszyć dokładne monitorowanie pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie we wczesnym okresie leczenia i po zmianie dawki leku.
Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o potrzebie monitorowania każdego pogorszenia stanu klinicznego, pojawienia się zachowań lub myśli samobójczych oraz dziwnych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy
Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem akatyzji charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwalnym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

Hiponatremia
Hiponatremia jest prawdopodobnie spowodowana przez nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (SIADH) występujące podczas leczenia produktami leczniczymi z grupy SSRI, ustępujące po przerwaniu terapii.
Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, tzn. osób w podeszłym wieku, z marskością wątroby, osób jednocześnie leczonych lekami, które powodują hiponatremię.

Krwotoki
Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniach w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica.
U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza wtedy, gdy stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków

przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidynę, dipyrydamol) oraz pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami
Doświadczenie kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania leków z grupy SSRI i leczenia elektrowstrząsami jest ograniczone, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy
Należy zachować ostrożność stosując escytalopram w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan.
W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz środki lecznicze o działaniu serotoninergicznym.
Na takie rozpoznanie wskazuje jednoczesne wystąpienie takich objawów, jak pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia.
W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI oraz lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić i oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny
Skojarzone stosowanie leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia
Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza, jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu leku, wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i dawka oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być silniej wyrażone.
Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku.
Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Choroba niedokrwienna serca
Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne zaleca sie zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 5.3).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO
U pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem MAO oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie lekiem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie takim inhibitorem MAO, donoszono o wystąpieniu ciężkich reakcji (patrz punkt 4.3).

W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8)

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO oraz co najmniej 1 dzień po zaprzestaniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO moklobemidem. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nieselektywnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę.

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A moklobemid
Ze względu na zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu skojarzonego z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)
Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, należy stosować minimalne dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)
Podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B), należy zachować ostrożność ze względu na zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

<u>Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:</u>

Leki o działaniu serotoninergicznym
Jednoczesne stosowanie z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan i inne tryptany) może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninergicznego.

Leki obniżające próg drgawkowy
Leki z grupy SSRIs mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem).

Lit, tryptofan
Informowano o nasileniu działania w przypadku stosowania leków z grupy SSRI w skojarzeniu z litem i tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania leków z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny
Skojarzone stosowanie leków z grupy SSRIs oraz preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki
Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. Pacjenci leczeni doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi powinni być objęci dokładną kontrolą parametrów krzepnięcia krwi w czasie wprowadzania leczenia escytalopramem lub jego odstawiania (patrz punkt 4.4).

Alkohol
Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytalopramu

z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, równoczesne spożycie alkoholu nie jest zalecane.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu
Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również przyczyniać się do metabolizowania escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C19) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Konieczne może być zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego.

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Escytalopram jest inhibitorem enzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z lekami, które są głównie metabolizowane z udziałem tego enzymu i mają mały wskaźnik terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina, nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Podawanie w skojarzeniu z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu przypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6.
Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone.
W badaniach nad toksycznym działaniem escytalopramu na rozrodczość, przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód, ale nie stwierdzono zwiększonej częstości wad wrodzonych (patrz punkt 5.3).
Produktu leczniczego Deprigen nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne oraz po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli stosowanie produktu leczniczego Deprigen kontynuowane jest w późniejszych stadiach ciąży. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawiania leków z grupy SSRI.

U noworodka, którego matka stosowała leki z grup SSRI/SNRI w późniejszych stadiach ciąży, wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania temperatury ciała, trudności w pobieraniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, zwiększone

lub zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność, trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania serotoninergicznego lub reakcji odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 godziny) po porodzie.

Laktacja
Przypuszcza się, że escytalopram wydziela się do mleka matki. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Choć escytalopram nie wykazuje wpływu na sprawność intelektualną lub psychofizyczną, ale podobnie jak inne leki psychoaktywne może osłabiać zdolność osądu lub sprawność. Należy ostrzec pacjentów o ryzyku wpływu leku na ich zdolność prowadzenia samochodu i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono, jako:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)
Bardzo rzadko (<1/10000),
Nieznana – częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Działania niepożądane mogą występować częściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia, ale ich nasilenie i częstość na ogół maleją wraz z kontynuacją leczenia.

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo następujące działania niepożądane wystąpiły częściej w grupie przyjmującej escytalopram niż w grupie przyjmującej placebo. Wymieniona częstość występowania nie została skorygowana z uwzględnieniem placebo.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne					nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia			hiponatremia
Zaburzenia		niepokój,	bruksizm,	agresja,	mania, myśli

psychiczne		niepokój ruchowy, nieprawidłowe marzenia senne, kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego, kobiety: brak orgazmu	pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania	depersonalizacja, omamy	samobójcze, zachowania samobójcze[1]
Zaburzenia układu nerwowego		bezsenność senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie	zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenia	zespół serotoninowy	dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki
Zaburzenia oka			rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			szum w uszach		
Zaburzenia serca			tachykardia	bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe					niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie zatok, ziewanie	krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej	krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zwiększone pocenie się	pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd		siniaki, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja	kobiety: krwotok maciczny. krwotok miesiączkowy		mężczyźni: priapizm, mlekotok

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, gorączka	obrzęk		
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała		nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby

[1]Zgłaszano przypadków myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Informowano o następujących reakcjach niepożądanych leków z grupy SSRI: niepokój psychoruchowy/akatyzja (patrz punkt 4.4) i jadłowstręt. Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o przypadkach wydłużenia odstępu QT, głównie u pacjentów z występującą wcześniej chorobą serca. Nie ustalono związku przyczynowego.

Reakcje odstawienia obserwowane po odstawieniu leku
Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i/lub wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz/lub utrzymywać się dłużej. Jeśli stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność
Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub ich braku. Rzadko donoszono o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do przedawkowania przyjętych jednocześnie leków. Przyjęte dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały wystąpienia ciężkich objawów.

Objawy
W przypadkach przedawkowania escytalopramu obserwuje się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżenia i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności/wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiarowość) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Leczenie
Nie ma swoistego antidotum. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06AB10

Mechanizm działania
Escytalopram jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) o dużym powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się również z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny, ale powinowactwo jest 1000 razy mniejsze.
Escytalopram nie ma lub ma niewielkie powinowactwo do wielu receptorów, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 i D_2, receptorów adrenergicznych α_1, α_2 i β, histaminowych H_1, muskarynowych cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych. Hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynym, prawdopodobnym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytalopramu.

Skuteczność kliniczna

Duże epizody depresyjne
Escytalopram okazał się skuteczny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytalopram w dawce 10 lub 20 mg na dobę, przydzielono losowo do trwającej 36 tygodni kontynuacji leczenia escytalopramem w tej samej dawce lub placebo. W tym badaniu u pacjentów, u których kontynuowano podawanie escytalopramu, czas nawrotu choroby w okresie kolejnych 36 tygodni był znacząco dłuższy, niż u pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

Fobia społeczna
Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach oraz u osób odpowiadających na leczenie w 6–miesięcznym badaniu dotyczącym zapobieganiu nawrotom fobii społecznej. W 24–tygodniowym badaniu, którego celem było ustalenie sposobu dawkowania, wykazano skuteczność escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą po 12 tygodniach pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach, u pacjentów otrzymujących escytalopram w dawkach 10 i 20 mg na dobę wykazano większą skuteczność jego działania w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Wykazano, że escytalopram przyjmowany w dawce 10 i 20 mg na dobę zapobiega nawrotom choroby u pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytalopram w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i wkroczyli w trwającą 24 tygodnie fazę randomizowaną, kontrolowaną placebo z podwójnie ślepą próbą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Escytalopram wchłania się niemal całkowicie i niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia - wartość T_{max} - wynosi 4 godziny po podaniu dawki wielokrotnej). Można się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak racemicznego cytalopramu.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d,\beta}/F$) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc..
Escytalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm
Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Inna możliwość: azot może być

utleniany, tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno lek macierzysty, jak i metabolity są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest także pewien udział izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6.

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{½\,\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamiennie dłuższy.
Escytalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną), jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu.

Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest po około tygodniu. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) osiągane są po podawaniu dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Wartość pola pod krzywą stężenie – czas (AUC) jest około 50% większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (kryterium A i B według klasyfikacji Child-Pugh), okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku podawania racemicznego cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń metabolitów w osoczu, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm
Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie.
U osób z wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku escytalopramu nie wykonano pełnego zestawu konwencjonalnych badań nieklinicznych, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zatem odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram powodowały toksyczne działanie na serce, w tym zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek wywołujących ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce wydaje się raczej wiązać z maksymalnymi stężeniami w osoczu, niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, przy braku działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiąganych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7–razy większe, niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego.

Wyniki te są zapewne związane z silnym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Jednakże dokładny mechanizm działania kardiotoksycznego nie jest jasny. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po dłuższym stosowaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w najądrzach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania leku. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano po wielu lekach o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano po narażeniu wyrażonym wartością AUC większym od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości wad rozwojowych. Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, po narażeniu wyrażonym wartością AUC większym od narażenia stosowanego klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki: Opadry 03F28446 White:
Hypromeloza 6 mPas
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister PVC/PVDC/Aluminium: 3 lata
Pojemnik HDPE: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry PVC/PVDC/Aluminium: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Pojemnik HDPE: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: blistry z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 i 200 tabletek

Pojemnik HDPE z wieczkiem LDPE w tekturowym pudełku zawierający 100 i 200 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biogened S.A.
ul. Pojezierska 99
91-342 Łódź

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA (-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17202

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-08-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-08-04