

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Deprilept przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Depresja i zaburzenia lękowe należą do najczęściej występujących schorzeń spotykanych w społeczeństwie oraz wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Depresja i zaburzenia lękowe to schorzenia, które pojawiają się u około 25% pacjentów zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu. Około 85% pacjentów cierpiących na depresję ma istotne zaburzenia lękowe, a 90% chorych na zaburzenia lękowe cierpi na depresję. Oba zaburzenia wiążą się z istotną podatnością na choroby i śmiertelnością, a kiedy występują jednocześnie rozróżnienie ich może być trudne.

Termin **depresja** obejmuje szeroki zakres zaburzeń zdrowia psychicznego charakteryzujących się brakiem pozytywnego nastroju (utrata zainteresowania i zdolności odczuwania radości ze zwykłych rzeczy i doświadczeń), obniżeniem nastroju oraz szeregiem towarzyszących objawów emocjonalnych, poznawczych, somatycznych i behawioralnych.

Depresja jest chorobą powszechnie występującą na całym świecie. Szacuje się, że cierpi na nią 350 milionów osób. Ciężka postać depresji występuje u 5 do 10% pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, a dwa- do trzykrotnie więcej pacjentów ma objawy depresyjne, ale nie spełnia kryteriów rozpoznania ciężkiej depresji. Około dwie trzecie osób dorosłych doświadcza w pewnym momencie życia obniżenia nastroju o nasileniu mającym istotny wpływ na ich codzienne funkcjonowanie. Szacuje się, że epizod depresyjny wystąpi u 6% osób dorosłych w ciągu roku, a u ponad 15% populacji w ciągu życia.

W zależności od liczby i nasilenia objawów epizod depresyjny można sklasyfikować jako łagodny, umiarkowany lub ciężki. Większość stanów depresyjnych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Siedemdziesiąt procent przypadków depresji stanowi depresja o nasileniu łagodnym, 20% - depresja o nasileniu umiarkowanym, a 10% - depresja o nasileniu ciężkim. Szacunkowa częstość występowania depresji w populacji osób dorosłych wynosi od 3 do 6%. Przewiduje się, że w 2026 r. liczba osób z rozpoznaną depresją wymagającą leczenia zwiększy się o 17% osiągając 1,45 miliona. Ustalono, że depresja występuje dwa do trzech razy częściej u pacjentów z przewlekłym schorzeniem somatycznym (np. nowotwór złośliwy, choroba serca, cukrzyca, choroba układu mięśniowo-szkieletowego, choroba układu oddechowego lub zaburzenia neurologiczne) i w tej populacji częstość występowania depresji sięga 20%.

Pierwszy epizod depresyjny występuje najczęściej w wieku 30 - 40 lat. Drugi, niższy szczyt zapadalności przypada pomiędzy 50 a 60 rokiem życia. Wyniki badań dotyczących częstości występowania depresji w wieku podeszłym są sprzeczne, ale większość z nich wskazuje na jej zmniejszenie. W badaniach populacyjnych wykazano zgodnie, że epizody depresyjne występują dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Różnica ta jest dyskusyjna i może częściowo wynikać z częstszego zgłaszania objawów przez kobiety poszukujące pomocy medycznej, ale mogą też występować istotne różnice w podatności na chorobę warunkowane czynnikami biologicznymi, psychologicznymi i społeczno-kulturowymi. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego wzrasta u pacjentów z chorobami neurologicznymi (np. udar mózgu, choroba Parkinsona, stwardnienie

rozsiarne), w ciąży i okresie poporodowym. Depresja rozwija się również częściej po przejściu choroby sercowo-naczyniowej.

Zaburzenia depresyjne są częściej obserwowane w środowisku miejskim niż wiejskim. W badaniach oceniających względną częstość występowania epizodów depresyjnych w różnych grupach etnicznych nie uzyskano jednoznacznych wyników, ale wydaje się, że choroba jest bardziej rozpowszechniona wśród osób pochodzenia afro-karaibskiego i azjatyckiego oraz wśród uchodźców i azylantów.⁶⁻²²

Zaburzenie lękowe to ogólny termin obejmujący wiele rodzajów powszechnie występujących zaburzeń psychicznych. Zaburzenia lękowe są najczęściej spotykanymi schorzeniami psychicznymi, jednakże zaledwie 30% osób cierpiących na tego rodzaju zaburzenia poszukuje możliwości leczenia. Rozpowszechnienie zaburzeń lękowych jest trudne do określenia, gdyż nawet mała zmiana w kryteriach diagnostycznych, narzędziach wykorzystywanych do zbierania wywiadu lub metodologii badań może wpływać na wynik. W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że 18% Amerykanów i 14% Europejczyków może cierpieć na co najmniej jedno zaburzenie lękowe. W ciągu życia u około 1 na 20 osób wystąpi zaburzenie lękowe. Istnieje także wiele chorób (stanów), w których lęk jest głównym objawem.

Na podstawie aktualnie obowiązujących psychiatrycznych kryteriów diagnostycznych można rozpoznać szereg zaburzeń lękowych. W klasyfikacji DSM-IV zdefiniowano 12 odrębnych zaburzeń lękowych stwierdzonych u osób dorosłych, ale u niektórych osób mogą występować cechy więcej niż jednego zaburzenia lękowego. Poniżej przedstawiono krótki przegląd głównych zaburzeń lękowych:

— **Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii:**

Zespół lęku napadowego jest zaburzeniem lękowym występującym u około 3,5% populacji. U osób cierpiących na ten zespół występują nagłe, powtarzające się napady lęku trwające wiele minut. Czasami objawy mogą trwać dłużej. Są to tak zwane napady paniki. Podczas napadu paniki mogą występować silne reakcje somatyczne (np. wrażenie, że ma się zawał serca). W przeglądzie literaturowym 13 badań europejskich wskaźnik rozpowszechnienia zespołu lęku napadowego w okresie 12 miesięcy wynosił 1,8%. Częstość występowania tego zespołu wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej wynosi od 4 do 8% i jest około dwa razy większa niż w ogólnej populacji. Napady paniki (które mogą pojawiać się w schorzeniach innych niż zespół lęku napadowego) są znacznie częstsze niż lęk napadowy i występują nawet u 30% osób w dowolnym momencie życia.

U około jednej na trzy osoby cierpiące na zaburzenie lękowe rozwija się **agorafobia**. Wcześniej **agorafobię** uważano za lęk przed przebywaniem w miejscach publicznych lub otwartych przestrzeniach. Obecnie uważa się, że agorafobia rozwija się jako powikłanie napadów paniki.

Napady paniki mogą występować w przebiegu innych zaburzeń lękowych toteż, aby uzyskać dobre wyniki kliniczne bardzo ważne jest rozpoznanie i leczenie często współistniejących innych schorzeń, takich jak agorafobia czy depresja. Rzadkie napady paniki mogą występować w przebiegu innych zaburzeń lękowych, dlatego bardzo ważna jest dokładna diagnostyka różnicowa.²³⁻³²

— **Fobie**

W tym podpunkcie ujęto poszczególne fobie i fobię społeczną. Fobię charakteryzuje się jako silny, nieuzasadniony lęk przed określonym obiektem lub sytuacją, którego nasilenie jest niekiedy na tyle duże, że odczuwająca go osoba jest zdolna posunąć się bardzo daleko, aby tego uniknąć. Fobie mogą dotyczyć niebezpiecznych przedmiotów lub stwarzających zagrożenie sytuacji, ale również nieszkodliwych sytuacji, przedmiotów lub niekiedy zwierząt.

Fobia społeczna/lęk może objawiać się strachem przez osądzeniem, obserwowaniem lub poniżeniem w określony sposób. Jej wyrazem może być lęk przed wykonywaniem określonych czynności w obecności innych osób.

Fobia społeczna jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. W przeglądzie badań epidemiologicznych wykazano, że od 2 do 5% osób dorosłych przynajmniej raz w życiu doświadczyło fobii społecznej (liczba kobiet do mężczyzn jak 2,5:1,2). Choroba zazwyczaj rozpoczyna się w wieku 13 lat, ale 36% osób doświadczających lęku społecznego podaje, że zdecydowało się na poszukiwanie pomocy po co najmniej 10 latach trwania objawów. Przewlekłe utrzymywanie się tego zaburzenia wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia współistniejących zaburzeń psychicznych, większą niepełnosprawnością i wzrostem ryzyka samobójstwa. Z opublikowanych badań ankietowych wynika, że fobia społeczna występuje u 0,9 do 1,1% dzieci i młodzieży. W opublikowanych badaniach dotyczących młodych osób dorosłych (średni wiek 18 lat) zgłaszano, że 23% z nich co najmniej raz w życiu doświadczyło fobii społecznej.³³⁻³⁵

— **Zaburzenia lękowe uogólnione (ang. generalised anxiety disorder, GAD)**

To najczęściej rozpoznawane zaburzenie lękowe występujące zazwyczaj u młodych osób dorosłych. Zaburzenie to charakteryzuje się nadmiernym, zaostrozonym lękiem przed wydarzeniami codziennego życia bez oczywistej przyczyny.

Ogólnoświatowe szacunki odsetka osób, u których w dowolnym okresie życia pojawi się uogólnione zaburzenie lękowe wahają się od 0,8 do 6,4%. Zasadniczo rozpowszechnienie tego zaburzenia jest 1,5-2,5 razy większe wśród kobiet niż wśród mężczyzn. W odniesieniu do wieku, wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że z pewnymi wyjątkami uogólnione zaburzenie lękowe występuje rzadziej w starszych grupach wiekowych (powyżej 55 lat). Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest dwukrotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Wynika to głównie z tego, że kobiety częściej niż mężczyźni żyją w ubóstwie, są przedmiotem dyskryminacji oraz wykorzystywania seksualnego i fizycznego. Uogólnione zaburzenie lękowe spotyka się również często u osób w podeszłym wieku.

Wyniki badań oceniających różnice w występowaniu uogólnionego zaburzenia lękowego zależne od pochodzenia etnicznego i rasy są w znacznym stopniu niespójne. Stwierdzano większą, mniejszą lub taką samą częstość występowania tego zaburzenia wśród osób rasy białej, jednej lub kilku ras czarnych, rasy azjatyckiej i u Latynosów. Ryzyko wystąpienia uogólnionego zaburzenia lękowego jest większe w populacjach o niskim lub średnim statusie społeczno-ekonomicznym oraz u osób żyjących w separacji, rozwiedzionych lub owdowiałych.

— **Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (ang. obsessive compulsive disorder, OCD)**

Jest to zaburzenie lękowe charakteryzujące się nawracającymi i uporczywymi myślami, wyobrażeniami lub pragnieniami (obsesjami), które zazwyczaj wywołują lęk lub zaniepokojenie oraz powtarzającymi się natręctwami, które chora osoba uważa, że musi wykonać z powodu obsesji, albo z powodu zasad, których jej zdaniem musi rygorystycznie przestrzegać. Zaburzenie to zazwyczaj rozpoczyna się w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, utrzymuje się przez całe życie i z uwagi na ciężki i przewlekły charakter prowadzi do istotnego upośledzenia funkcjonowania. Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne występują u 2-3% populacji, co czyni to schorzenie znacznie częstszym niż wcześniej uważano.

Według niektórych badań zaburzenie obsesyjno-kompulsywne jest czwartym najczęściej występującym zaburzeniem psychicznym, po depresji, nadużywaniu alkoholu i substancji psychoaktywnych oraz fobii społecznej. U 1,7% do 4% populacji zaburzenie to wystąpi przynajmniej raz w życiu. Niektórzy pacjenci zgłaszają się po pomoc specjalistyczną po 10-15 latach od rozpoczęcia choroby lub nawet później.

Ogólne rozpowszechnienie zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych jest jednakowe wśród mężczyzn i kobiet, ale w wieku dziecięcym i młodzieńczym choroba występuje częściej u chłopców, natomiast wśród kobiet choroba zwykle ujawnia się między 20 a 30 r.ż. Początek choroby w wieku dziecięcym jest częstszy u chłopców. U kobiet zaburzenie rozpoczyna się często w okresie ciąży; objawy mogą nasilać się przed rozpoczęciem krwawienia miesięczkowego.

Rozpowszechnienie zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych w różnych grupach rasowych i etnicznych jest podobne, chociaż mogą występować zależne od kultury czy religii różnice dotyczące określonych czynności natrętnych. Ponadto zaburzenie to często towarzyszy wielu innym stanom, w szczególności depresji, lękowi, nadużywaniu alkoholu lub substancji psychoaktywnych oraz zaburzeniom odżywiania.³⁶⁻³⁸

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Leczenie epizodów depresyjnych i zaburzeń lękowych jest uzależnione od konkretnego przypadku, jednakże udowodniono skuteczność wielu standardowo stosowanych metod terapii. Odpowiedź na leczenie różni się wśród pacjentów. Niektóre osoby reagują na leczenie po kilku miesiącach, inne po ponad roku. Leczenie może być trudniejsze przy współistnieniu kilku zaburzeń lękowych lub depresji czy nazywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych, dlatego powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Ponieważ sposoby leczenia lęku i depresji są podobne, leczenie jednej choroby może często pomóc w leczeniu drugiej. W leczeniu zaburzeń lękowych i depresji zazwyczaj stosuje się jedną z poniżej wymienionych metod lub ich połączenie.

Terapie psychologiczne (psychoterapia)

Skuteczność różnych metod psychoterapii w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych została potwierdzona w licznych badaniach. Do głównych metod psychoterapii należą: terapia poznawcza, terapia behawioralna, terapia poznawczo-behawioralna oraz terapia interpersonalna.

W przypadku depresji o nasileniu łagodnym do umiarkowanego psychoterapia może być najlepszą metodą leczenia. W depresji ciężkiej oraz w przypadku niektórych pacjentów psychoterapia może być niewystarczająca. U osób z ciężkimi objawami lub ograniczeniami czynnościowymi psychoterapię można stosować w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym i innymi metodami leczniczymi, np. terapią elektrowstrząsową.³⁹⁻⁴¹

Farmakoterapia

W leczeniu depresji stosuje się wiele różnych leków, w tym selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*), atypowe leki przeciwdepresyjne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (*tricyclic antidepressant - TLPD*) oraz inhibitory monoaminooksydazy (MAO-I). Leki te nazywane są lekami przeciwdepresyjnymi.

Do nowszych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (powszechnie używa się skrót od nazwy angielskiej *SSRI*) należą: cytalopram, escitalopram, paroksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina i sertralina. Leki te wspomagają mózg w utrzymaniu odpowiedniego poziomu syntezy neuroprzekaźnika serotoniny. Neuroprzekaźniki są związkami chemicznymi przenoszącymi sygnały chemiczne pomiędzy komórkami nerwowymi. Uważa się, że niski poziom serotoniny w mózgu ma związek z rozwojem depresji i lęku. Leki z grupy SSRI są dobrze tolerowane i bezpieczne dla osób z innymi schorzeniami lub w złym stanie klinicznym oraz w przypadku przedawkowania. Nagłe zaprzestanie ich stosowania nie wywołuje objawów z odstawienia. Nie prowadzą również do rozwoju uzależnienia.

W wielu przypadkach depresję i zaburzenie lękowe można leczyć podobnie. Objawy depresji i zaburzeń lękowych często współistnieją i oba te stany odpowiadają na leczenie z zastosowaniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (*ang. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor SNRI*). W wielu przypadkach terapię można dostosować do potrzeb danego pacjenta tak, aby uzyskać złagodzenie objawów obu tych schorzeń. Z tego powodu leki przeciwdepresyjne z grup SSRI i SNRI są zazwyczaj preferowanymi lekami pierwszego rzutu w leczeniu depresji o ciężkim nasileniu i zaburzeń lękowych.

Escitalopram jest farmakologicznie aktywnym izomerem lewoskrętnym (S) leku przeciwdepresyjnego cytalopramu. Aktualnie jest to najbardziej selektywny serotonino-specyficzny lek przeciwdepresyjny dostępny w obrocie. Enancjomer prawoskrętny (R; enancjomer jest cząsteczką zawierającą te same atomy ułożone w nieco odmienny sposób, tak, że powstaje lustrzane odbicie) jest nie tylko nieaktywny, ale – w pewnym stopniu – przeciwdziała efektowi przeciwdepresyjnemu enancjomeru S. W UE escitalopram jest zarejestrowany od 2002 r. w leczeniu ciężkiej depresji i zaburzeń lękowych (uogólnionego zaburzenia lękowego, fobii społecznej, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i lęku napadowego). W badaniach z grupą kontrolną placebo ustalono, że w leczeniu depresji zalecana dawka escitalopramu wynosi 10 mg na dobę i w razie potrzeby można ją zwiększyć do 20 mg na dobę.

Chociaż na podstawie wyników ostatniego przeglądu przeprowadzonego w 2011 r. uznano, że skuteczność wszystkich leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji jest jednakowa, we wcześniejszych przeglądach wskazywano dane świadczące o przewadze escitalopramu nad innymi lekami przeciwdepresyjnymi, cytalopramem i fluoksetyną w okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia ciężkiej depresji. W innym przeglądzie escitalopram i sertralina miały najwyższy odsetek

skuteczności i akceptacji wśród osób dorosłych z ciężką depresją w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Skuteczność kliniczna escitalopramu jest większa niż placebo i taka sama lub większa w porównaniu z innymi, aktualnie dostępnymi lekami z grupy SSRI czy SNRI, a jego profil tolerancji jest lepszy. Rzeczywista skuteczność escitalopramu została także potwierdzona odpowiednimi dowodami w badaniach klinicznych i obserwacyjnych. Ze względu na powyższe oraz prostszy schemat dawkowania escitalopramu leczenie pacjentów cierpiących na depresję i choroby współistniejące jest łatwiejsze niż w przypadku stosowania sertraliny i leków z grupy SNRI.

Od czasu pierwszej rejestracji leku badania kliniczne i meta-analizy dostarczyły licznych dowodów potwierdzających skuteczność escitalopramu w zmniejszaniu objawów depresji i lęku, w zapobieganiu nawrotom oraz poprawie odsetka remisji, co zazwyczaj udaje się uzyskać bez pogorszenia profilu bezpieczeństwa i przy ogólnie niższych kosztach leczenia w porównaniu z wieloma innymi lekami przeciwdepresyjnymi.⁴²⁻⁵⁰

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Odpowiedź na stosowanie tego leku jest odmienna u różnych pacjentów i zależy od wieku, płci, uwarunkowań genetycznych, współistniejących schorzeń (np. niewydolności wątroby/nerek, chorób serca) oraz jednocześnie stosowanych leków lub terapii (np. terapii elektrowstrząsowej).

- **Stosowanie terapii elektrowstrząsowej**

Dane dotyczące zakresu, do jakiego leki przeciwdepresyjne mogą wpływać na próg drgawkowy, a zatem na terapię elektrowstrząsową są zmienne. Zgłaszano przypadki przedłużenia napadu drgawkowego podczas terapii elektrowstrząsowej wskutek stosowania leków z grupy SSRI, jednakże leki te mają prawdopodobnie niewielki wpływ na próg drgawkowy i ogólnie uważa się, że wywierają one niewielkie działanie drgawkotwórcze.

Przypuszcza się, że skuteczność terapii elektrowstrząsowej w leczeniu epizodów ciężkiej depresji może być większa przy jednoczesnym podawaniu leków przeciwdepresyjnych. W opublikowanych artykułach medycznych jest kilka opisów przypadków, w których pacjentom poddanym terapii elektrowstrząsowej podawano jednocześnie escitalopram. We wszystkich tych przypadkach leczenie skojarzone było dobrze tolerowane i zgłaszano jedynie nieznaczne działania niepożądane.⁵¹⁻⁵²

- **Toksyczny wpływ na mięsień sercowy:**

Wiele leków przeciwdepresyjnych wpływa na długość odstępu QT (QTc) w zapisie EKG, ale kliniczne tego znaczenie jest wątpliwe. We wcześniejszych przeglądach skupiono uwagę na możliwym toksycznym wpływie cytalopramu na mięsień sercowy. Escitalopram jest enancjomerem S cytalopramu o słabym wpływie na odstęp QTc. Cytalopram i escitalopram wykazują niewielkie różnice pod względem ryzyka wydłużenia odstępu QTc w stopniu wystarczającym do wywołania wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*, TdP). Wydaje się, że cytalopram ma silniejszy wpływ wydłużający odstęp QTc niż escitalopram, ale oba te leki wywołują zależne od dawki wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie odstępu QTc obserwowano w 2 do 14% przypadków przedawkowania escitalopramu bez poważnych konsekwencji ze strony serca.

W badaniach na zwierzętach wpływ cytalopramu na wydłużenie odstępu QTc przypisywano metabolitowi racemicznemu o drugorzędym znaczeniu - dwudemetylocytaalopramowi (DDCT). Nie wiadomo czy mniej istotny metabolit escytaalopramu (S-DDCT) wywiera taki sam wpływ. W badaniach na zwierzętach stężenie S-DDTC jest niższe niż DDTC, ale w szerokim zakresie dawek escytaalopramu i cytaalopramu stężenia S-DDTC i DDTC są znacznie niższe od stężeń, przy których dochodziło do wydłużenia odstępu QTc. Badania z udziałem ludzi lub badania na zwierzętach nie dostarczyły istotnych dowodów wskazujących na istotnie większe bezpieczeństwo kardiologiczne escytaalopramu w porównaniu z cytaalopramem.

Nie ma wystarczających danych, aby zmienić praktykę kliniczną przepisywania tych leków. Zaleca się jedynie zwykłą ostrożność i zachowanie świadomości/wzięcie pod uwagę, że istnieją potencjalne zagrożenia kardiologiczne, w szczególności u osób obarczonych kilkoma innymi, niezwiązanymi z lekiem czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia TdP, takimi jak zaawansowany wiek, obecność choroby serca, współistnienie licznych schorzeń, obecność zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemii, hipomagnezemii), wydłużenie odstępu QTc przed rozpoczęciem leczenia oraz jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na odstęp QTc.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Poniżej przedstawiono wszystkie istotne stwierdzone potencjalne zagrożenia oraz istotne interakcje produktu Deprilept ze wskazaniem brakujących informacji.

Istotne stwierdzone ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
1. Nadmierne pobudzenie układu nerwowego [Zespół serotoninowy podczas stosowania w skojarzeniu z: • inhibitorami MAO • lekami o wpływie serotoninergicznym]	<p>Podczas stosowania leków, które powodują gromadzenie się dużych ilości serotoniny w organizmie może wystąpić zespół serotoninowy.</p> <p>Serotonina jest wytwarzanym w organizmie związkiem chemicznym, który jest potrzebny do funkcjonowania komórek nerwowych i mózgu. Jednakże nadmierna ilość serotoniny wywołuje objawy od łagodnego pobudzenia, dreszczy, biegunki, nasilonej potliwości, szybkiego bicia serca i podwyższenia ciśnienia tętniczego do ciężkiego splątania, sztywności mięśni, gorączki, napadów drgawkowych. Nieleczony, ciężki zespół serotoninowy może prowadzić do zgonu.</p> <p>Zespół serotoninowy może wystąpić po zwiększeniu dawki leku wywierającego taki wpływ (np. SSRI - escytaalopramu) lub po dodaniu nowego leku do schematu leczenia, takiego jak:</p> <ul style="list-style-type: none">• inhibitor monoaminooksydazy (MAO-I, inny rodzaj leku przeciwdepresyjnego); <p>Podczas stosowania innych leków z grupy</p>	<p>Tak, poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none">• unikanie jednoczesnego stosowania escytaalopramu z inhibitorami MAO oraz innymi lekami o działaniu serotoninergicznym,• pamiętanie o możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego oraz monitorowanie pod kątem występowania jego wczesnych objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
	<p>inhibitorów MAO, w tym selegiliny (lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona) czy linezolidu (antybiotyk) nie należy podawać escitalopramu.</p> <p>Escitalopramu nie należy podawać osobom, które przyjmowały inhibitor MAO w ciągu poprzedzających 14 dni. Po zaprzestaniu stosowania escitalopramu należy odczekać 7 dni przed włączeniem któregośkolwiek z tych leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>leki o działaniu serotonergicznym;</i> <p>Są to sumatryptan i podobne leki (stosowane w leczeniu migreny) oraz tramadol (silny lek przeciwbólowy). Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (zespołu serotoninowego) zwiększa się podczas jednoczesnego podawania tych leków.</p> <p>W przypadku podejrzenia zespołu serotoninowego należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego lub oddziału ratunkowego. Jeśli objawy są nasilone lub szybko narastają, należy niezwłocznie szukać pomocy doraźnej.⁵⁶⁻⁵⁷</p>	
<p>2. Zmiana rytmu serca określana jako „wydłużenie odstępu QT”</p> <p>[Wydłużenie odstępu QT]</p>	<p>Stosowanie escitalopramu może wiązać się ze wzrostem ryzyka zaburzenia pracy serca (określanego jako „wydłużenie odstępu QT”) stwierdzanego w EKG (zapisie elektrycznej czynności serca).</p> <p>Zespół długiego odstępu QT (ang. <i>long QT syndrome, LQTS</i>) jest rzadką, dziedziczną chorobą serca, w przebiegu której opóźnienie repolaryzacji serca po jego pobudzeniu zwiększa ryzyko występowania epizodów <i>torsade de pointes</i> (TdP; rodzaj zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego). Epizody te mogą prowadzić do kołatania serca, omdlenia i nagłego zgonu z powodu migotania komór.</p> <p>Nazwa tego schorzenia pochodzi od zapisu EKG, na którym widoczne jest wydłużenie odstępu QT. U niektórych osób do wydłużenia odstępu QT dochodzi wyłącznie po podaniu niektórych leków.</p>	<p>Tak, poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • identyfikację pacjentów zagrożonych wystąpieniem arytmii (osoby w podeszłym wieku, kobiety, pacjenci z hipokaliemią lub hipomagnezemią oraz osoby z wcześniej stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca), • wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemii,

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
	<p>Mechanizmy odpowiedzialne za wydłużenie odstępu QT podczas stosowania leków nie są w pełni poznane.</p> <p>Jednakże ostatnio uzyskane dane pozwoliły na dokładniejsze zdefiniowanie tego zagrożenia i okazało się, że wpływ tych leków na odstęp QT jest zależny od dawki (odstęp QT wydłuża się bardziej podczas stosowania wyższych dawek escitalopramu).</p> <p>Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej, w tym epizodów <i>torsade de pointes</i>, większość z których występowała u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz chorych, u których wcześniej stwierdzono obecność wydłużenia odstępu QT lub innych chorób serca.</p> <p>Escitalopramu nie należy stosować u osób z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, osób, u których wcześniej stwierdzano wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących inne leki wydłużające odstęp QT. Z tego powodu jednoczesne stosowanie escitalopramu z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, takimi jak leki antyarytmiczne z klasy IA i III, leki antypsychotyczne (pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne, (sparflokscyna, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, w szczególności halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna) jest przeciwwskazane.</p> <p>Ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii (które mogą być śmiertelne) zwiększa się w obecności zaburzeń elektrolitowych, takich jak obniżone stężenie potasu lub magnezu we krwi, dlatego przed rozpoczęciem leczenia escitalopramem zaburzenia te należy wyrównać.</p> <p>U osób w podeszłym wieku ekspozycja na escitalopram zwiększa się z powodu</p>	<p>hipomagnezemię) przed rozpoczęciem leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none">• unikanie jednoczesnego podawania produktów leczniczych o znanym wpływie wydłużającym odstęp QT.

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
	<p>związanego z wiekiem osłabienia (zmniejszenia) metabolizmu i procesu wydalania. Dlatego u osób w wieku powyżej 65 lat maksymalna dawka escitalopramu została ograniczona do 10 mg/dobę.</p> <p>W przypadku wystąpienia arytmii podczas stosowania escitalopramu należy odstawić lek i wykonać EKG.^{53-54,58}</p>	

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje (z podaniem powodu uznania za potencjalne ryzyko)
<p>3. Myśli o samookaleczeniu, samobójstwie, próby samobójcze, agresja i gniew podczas stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</p> <p>[Zachowania samobójcze i wrogość podczas stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat]</p>	<p>U chorych na depresję i/lub zaburzenia lękowe mogą czasem występować myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie. Myśli te mogą nasilić się na początku leczenia, ponieważ efekt działania wszystkich leków przeciwdepresyjnych jest opóźniony – zazwyczaj pojawia się po dwóch tygodniach, a niekiedy po dłuższym czasie.</p> <p>Większe prawdopodobieństwo, że pojawią się tego rodzaju myśli występuje u:</p> <ul style="list-style-type: none">• pacjentów, którzy mieli wcześniej myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie,• młodych osób dorosłych. Dane z badań klinicznych wskazały na wyższe ryzyko zachowań samobójczych u osób dorosłych z zaburzeniami psychicznymi w wieku poniżej 25 lat otrzymujących leki przeciwdepresyjne. <p>Jeśli w jakimkolwiek czasie pojawiają się myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego lub szpitala.</p> <p>Pomocne dla pacjenta może być zwierzenie się osobie bliskiej lub rodzinie o tym, że cierpi na depresję lub zaburzenie lękowe.</p> <p>Produktu Deprilept zasadniczo nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak próby i myśli samobójcze oraz wrogość (głównie agresja, bunt i gniew) podczas leczenia lekami z tej grupy jest większe. Pomimo tego lekarz może zalecić produkt Deprilept pacjentowi w wieku poniżej 18 lat, jeśli uzna, że jest to dla niego najbardziej korzystne. Taki pacjent powinien powiadomić lekarza, jeśli podczas stosowania produktu Deprilept pojawią się lub nasilą wyżej wymienione objawy. Nie opisano także bezpieczeństwa długiego stosowania escitalopramu w tej grupie wiekowej w zakresie wpływu na wzrost, dojrzewanie, rozwój funkcji poznawczych i behawioralnych.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje (z podaniem powodu uznania za potencjalne ryzyko)
	<p>Leczenia nie należy przerywać bez konsultacji z lekarzem. Nagle przerwanie leczenia może wywołać objawy z odstawienia, których nasilenie może być czasem ciężkie. Mogą to być zawroty głowy, zaburzenia snu, lęk.</p> <p>Po zakończeniu terapii zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy.</p> <p>Zaleca się, aby pacjenci lub ich rodzice mający zastrzeżenia dotyczące leku konsultowali się przy pierwszej sposobności z lekarzem w celu omówienia możliwości leczenia i uzyskania wsparcia.</p> <p>Tak więc z uwagi na potencjalne ryzyko zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży w związku ze stosowaniem escyitalopramu nie zaleca się stosowania tego leku u osób w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>W niektórych przypadkach, na podstawie indywidualnych potrzeb klinicznych, lekarz może zdecydować się na włączenie escyitalopramu u dziecka lub nastolatka cierpiącego na depresję lub zaburzenie lękowe. W takich przypadkach zaleca się uważną obserwację pod kątem występowania zachowań samobójczych, prób samookaleczenia czy wrogości, zwłaszcza na początku leczenia.⁵⁹</p>
<p>4. Nieprzewidywalny lęk</p> <p>[Paradoksalny lęk]</p>	<p>Leki z klasy SSRI (w tym escyitalopram) mogą na początku leczenia wywoływać nasilenie lęku, pomimo, że zostaną włączone w celu jego leczenia.</p> <p>Trwa to tylko przez krótki czas i zazwyczaj samoistnie się normalizuje. Następnie lęk zaczyna ustępować. Krótkotrwałe nasilenie lęku na początku leczenia z zastosowaniem SSRI może być korzystnym znakiem prognostycznym dobrej odpowiedzi na leczenie depresji lub lęku.</p> <p>To działanie niepożądane można ograniczyć rozpoczynając leczenie od niższej dawki niż byłaby normalnie zalecona, a następnie powolne jej zwiększanie.⁶⁰</p>
<p>5. Utrata przytomności wskutek niemożliwych do opanowania drgawek</p> <p>[Napady drgawkowe]</p>	<p>Jeśli podczas stosowania tego leku wystąpią napady drgawkowe (konwulsje lub drgawki), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem prowadzącym, ponieważ leczenie będzie musiało zostać przerwane. Dotyczy to także sytuacji, kiedy pacjent choruje na padaczkę i po wdrożeniu leczenia escyitalopramem dochodzi do zwiększenia liczby napadów drgawkowych.</p> <p>Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które mogą obniżać próg drgawkowy (zwiększać ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none">— meflochiny (lek stosowany w leczeniu malarii), bupropionu (lek przeciwdepresyjny), tramadolu (silny lek przeciwbólowy) z uwagi na możliwe ryzyko obniżenia progu drgawkowego,— neuroleptyków (leki stosowane w leczeniu psychoz, np. schizofrenii) z uwagi na możliwe ryzyko obniżenia progu drgawkowego, oraz

Ryzyko	Dostępne informacje (z podaniem powodu uznania za potencjalne ryzyko)
	leków przeciwdepresyjnych. ⁶¹
6. Nadmiernie aktywne zachowanie i myśli [Mania]	<p>Leki z grupy SSRI (w tym escitalopram) należy stosować z ostrożnością u pacjentów, u których wcześniej występowały epizody manii.</p> <p>U każdego pacjenta, który wchodzi w fazę manii należy odstawić leki z grupy SSRI. Mania objawia się obecnością niezwykle, szybko zmieniających się pomysłów, nieadekwatnym do sytuacji poczuciem szczęścia oraz nadmierną aktywnością fizyczną. W przypadku pojawienia się takich objawów należy zgłosić się do lekarza.⁶²</p>
Zmiana w zakresie kontroli glikemii u chorych na cukrzycę: obniżone lub podwyższone stężenie glukozy we krwi) 7. [Upośledzenie metabolizmu glukozy]	<p>U chorych na cukrzycę leczenie z zastosowaniem SSRI (w tym escitalopramu) może prowadzić do zaburzeń kontroli glikemii w postaci hipoglikemii (obniżenia stężenia glukozy we krwi) lub hiperglikemii (podwyższenia stężenia glukozy we krwi). Objawami niskiego stężenia glukozy we krwi mogą być zawroty głowy, spadek energii, senność, ból głowy, drżenie, potliwość.</p> <p>Hiperglikemia może objawiać się wzmożonym pragnieniem, zwiększeniem ilości wydalanego moczu, osłabieniem, splątaniem, oddechem o owocowym zapachu.</p> <p>Chorzy na cukrzycę mogą wymagać częstszych pomiarów glikemii.</p> <p>Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.⁶³</p>
8. Myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie [Próby/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego]	<p>W ostatnich latach zgłaszano przypadki sugerujące związek pomiędzy przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych a występowaniem myśli samobójczych, zwłaszcza u młodych osób dorosłych.</p> <p>Ryzyko tego może być większe w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia lub po zwiększeniu dawki leku. Dyskusyjne jest czy ryzyko to wzrasta z powodu stosowania leku, czy z powodu obecności depresji. Jeśli miałby to być skutek leczenia, ryzyko jest bardzo niskie. Ogólnie rzecz biorąc najskuteczniejszym sposobem zapobiegania występowaniu myśli i zamiarów samobójczych jest leczenie depresji. Jednakże ze względu na ten potencjalny związek zaleca się, aby pacjenci zgłaszali się niezwłocznie do lekarza w przypadku, kiedy zaobserwują narastający niepokój, lęk lub pobudzenie albo pojawią się myśli samobójcze. W szczególności należy szukać kontaktu z lekarzem, jeśli takie objawy wystąpią w początkowym okresie leczenia lub po zwiększeniu dawki.⁶⁴</p>
9. Niepokój, niemożność ustania lub usiedzenia w jednym miejscu [Akatyza]	<p>W pierwszych tygodniach stosowania escitalopramu mogą także występować objawy, takie jak nerwowość, niemożność usiedzenia lub ustania w jednym miejscu.</p> <p>Należy o nich niezwłocznie poinformować lekarza.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje (z podaniem powodu uznania za potencjalne ryzyko)
	W przypadku wystąpienia takich objawów nie należy zwiększać dawki escytopramu. ⁶⁵⁻⁶⁶
10. Obniżenie stężenia sodu we krwi [Hiponatremia]	<p>Leki przeciwdepresyjne mogą powodować obniżenie stężenia sodu we krwi – stan zwany hiponatremią. Objawami hiponatremii mogą być senność, splątanie, drżenie lub skurcze mięśni. Szczególnie podatne na ten wpływ są osoby w podeszłym wieku.</p> <p>W przypadku stwierdzenia takich objawów podczas leczenia escytopramem należy skonsultować się z lekarzem i, jeśli zajdzie potrzeba, sprawdzić stężenie sodu we krwi.⁶⁷</p>
11. Krwawienie [Krwotok]	<p>W niektórych badaniach zasugerowano, że stosowanie leków z grupy SSRI może wywoływać niewielki wzrost ryzyka krwawienia. Podczas stosowania escytopramu zgłaszano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych (wybroczyn), krwawienia z pochwy oraz obniżenia liczby płytek krwi (trombocytopenii).</p> <p>Zaleca się ostrożność podczas stosowania escytopramu u pacjentów z rozpoznaną skłonnością do występowania krwawień oraz u osób stosujących jednocześnie:</p> <ul style="list-style-type: none">— niesteroidowe leki przeciwzapalne (leki stosowane w celu łagodzenia bólu),— leki rozrzedzające krew (tak zwane leki przeciwzakrzepowe),— produkty lecznicze o znanym wpływie na czynność płytek krwi (nietypowe leki przeciwpsychotyczne, fenotiazyny, większość trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, tiklopidyna, dipirydamol). <p>Leki te mogą zwiększać skłonność do występowania krwawień.</p>
12. Objawy z odstawienia po zaprzestaniu stosowania leku lub zmniejszeniu dawki [Objawy z odstawienia po zaprzestaniu stosowania leku lub zmniejszeniu dawki]	<p>Nie należy przerywać stosowania produktu Deprilept bez zalecenia lekarza. Po zakończeniu terapii zazwyczaj zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki tego leku na przestrzeni wielu tygodni.</p> <p>Jeśli pacjent przestanie przyjmować produkt Deprilept, zwłaszcza, kiedy zrobi to nagle, mogą pojawić się objawy z odstawienia. Objawy te występują często po zakończeniu stosowania produktu Deprilept. Ryzyko wzrasta, jeśli escytopram były stosowany przez długi czas lub w dużej dawce albo, jeśli dawka jest zbyt szybko zmniejszana. U większości pacjentów objawy są łagodne i ustępują samoistnie w ciągu dwóch tygodni. Jednakże u niektórych pacjentów objawy z odstawienia mogą mieć ciężkie nasilenie i dłużej się utrzymywać (przez okres 2-3 miesięcy). W przypadku wystąpienia ciężkich objawów po zaprzestaniu stosowania produktu Deprilept należy zgłosić się do lekarza. Lekarz może zalecić ponowne włączenie leku i następnie wolniejsze jego odstawianie.</p> <p>Do objawów z odstawienia należą: zawroty głowy (uczucie niestabilności lub brak równowagi), uczucie drętwienia i mrowienia, uczucie palenia i (rzadziej) porażenia prądem występujące także w okolicy głowy, zaburzenia snu</p>

Ryzyko	Dostępne informacje (z podaniem powodu uznania za potencjalne ryzyko)
	(obrazowe sny, koszmary nocne, bezsenność), lęk, bóle głowy, nudności (mdłości), potliwość (w tym poty nocne), uczucie niepokoju lub pobudzenia, drżenie (trzęsienie się), splątanie lub dezorientacja, emocjonalność lub podirytowanie, biegunka (luźne stolce), zaburzenia widzenia, szybkie lub mocne bicie serca (kołatanie serca).
13. Złamanie kości [Złamania]	Wyniki badań wskazują na małego stopnia zwiększenie ryzyka złamań u osób przyjmujących leki z grupy SSRI, w tym escytalopram. Jednakże przyczyna tego pozostaje niewyjaśniona. ²
14. Stosowanie w okresie ciąży: — wpływ serotoninerгіczny i objawy z odstawienia u noworodka — przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków	Produktu Deprilept nie należy przyjmować w okresie ciąży i karmienia piersią bez omówienia z lekarzem prowadzącym zagrożenia i korzyści wynikających z leczenia. Pacjentki, które przyjmują ten produkt w okresie 3 ostatnich miesięcy ciąży muszą mieć świadomość, że u dziecka po narodzeniu mogą wystąpić: problemy z oddychaniem, zasinienie skóry, drgawki, zmiany ciepłoty ciała, trudności podczas karmienia, wymioty, obniżenie stężenia glukozy we krwi, sztywność lub wiotkość mięśni, żywe odruchy, drżenie, drżączka, rozdrażnienie, senność, nieustanny płacz, bezsenność oraz trudności w zasypianiu. W przypadku wystąpienia którychkolwiek z tych objawów u noworodka rodzice powinni niezwłocznie zgłosić się do lekarza. W żadnym przypadku nie należy gwałtownie odstawiać produktu Deprilept w okresie ciąży. Pacjentka musi dopilnować, aby lekarz wiedział, że jest leczona produktem Deprilept. Leki, takie jak Deprilept przyjmowane w okresie ciąży, zwłaszcza w jej ostatnich 3 miesiącach mogą zwiększać ryzyko wystąpienia u noworodka poważnego schorzenia o nazwie przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków (ang. <i>Persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN</i>), w wyniku którego dziecko oddycha szybciej, a jego skóra jest zasiniona. Objawy te pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych 24 godzin po narodzeniu. W takim przypadku rodzice powinni niezwłocznie zgłosić się do lekarza.
15. Choroba oka z podwyższeniem ciśnienia w oku [Jaskra]	Leki z grupy SSRI, w tym escytalopram mogą wpływać na wielkość źrenicy powodując ich rozszerzenie. Wskutek działania rozszerzającego źrenicę może dochodzić do zwężenia kąta oka, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz jaskry zamkniętego kąta, zwłaszcza u pacjentów predysponowanych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania escytalopramu u pacjentów z jaskrą zamkniętego kąta lub osób, u których w przeszłości stwierdzono jaskrę. Jaskra jest chorobą oka, w przebiegu której dochodzi do niszczenia nerwu wzrokowego i upośledzenia widzenia (niekiedy postępującego do całkowitej utraty wzroku). Wbrew powszechnemu przekonaniu jaskra nie zawsze jest wywołana wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jaskra zamkniętego kąta

Ryzyko	Dostępne informacje (z podaniem powodu uznania za potencjalne ryzyko)
	<p>jest rzadszą postacią jaskry.</p> <ul style="list-style-type: none">• Jest wywołana zamknięciem kanałów drenażowych, co prowadzi do nagłego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego.• Kąt pomiędzy tęczówką a rogówką jest zamknięty lub bardzo wąski.• Rozwija się bardzo szybko.• Jej objawy i zniszczenia, które wywołuje są zazwyczaj bardzo widoczne.• Wymaga szybkiej interwencji leczniczej. <p>Objawy mają zazwyczaj nagły początek. Są to:</p> <ul style="list-style-type: none">• nagły silny ból oka i w okolicy oka,• zaczerwienienie oka,• nieostre lub osłabione widzenie, często z występowaniem okręgów (aureoli) wokół źródeł światła,• ból może promieniować do głowy i być odczuwany jako silny ból głowy,• u niektórych osób występują nudności, wymioty i bóle brzucha,• oko może wydawać się twarde i tklive.⁶⁸

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje (z podaniem powodu uznania za potencjalne ryzyko)
16. Stosowanie podczas terapii elektrowstrząsowej [Stosowanie podczas terapii elektrowstrząsowej]	<p>Opublikowano niewiele opisów doświadczeń klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI z terapią elektrowstrząsową, dlatego zaleca się ostrożność.</p> <p>Opisywano przypadki przedłużenia czasu trwania drgawek podczas jednoczesnego stosowania terapii elektrowstrząsowej.</p> <p>Sugeruje się, że skuteczność terapii elektrowstrząsowej w leczeniu depresji dużej może zwiększać się wskutek jednoczesnego stosowania leku przeciwdepresyjnego. W opublikowanych artykułach medycznych można znaleźć wiele opisów przypadków zastosowania terapii elektrowstrząsowej u pacjentów przyjmujących SSRI. We wszystkich przypadkach leczenie było dobrze tolerowane, a zgłaszane działania niepożądane minimalne.⁵²</p>
17. Toksyczny wpływ na mięsień sercowy [Kardiotoksyczność]	<p>W porównawczych badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach escitalopram i cytalopram stosowane przez kilka tygodni w dawkach wywołujących ogólne działania toksyczne wywierały toksyczny wpływ na mięsień sercowy, w tym zastoinową niewydolność serca.</p> <p>Dokładny mechanizm toksycznego wpływu na serce obserwowanego u szczurów jest niejasny. Doświadczenia kliniczne ze stosowaniem cytalopramu ani wyniki badań klinicznych dotyczących escitalopramu nie wskazują na kliniczne odniesienie tych wyników.</p>

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.

W charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Deprileptu zawarte są szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia na temat stosowania leku, zagrożeń z tym związanych i zaleceń w celu ich ograniczenia. Wersja ChPL sporządzona w języku zrozumiałym dla osób spoza służby zdrowia jest dostarczana w postaci ulotki dla pacjenta.

W odniesieniu do wszystkich wymienionych powyżej zagrożeń w ChPL i ulotce dla pacjenta zamieszczono rutynowo stosowane działania w celu ich ograniczenia. Nie proponuje się żadnych dodatkowych działań mających ograniczenie ryzyka w odniesieniu do zagrożeń bezpieczeństwa rozpoznanych dla escitalopramu.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

-

VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
001 (wersja 1.0)	24 stycznia 2013 r.	Istotne stwierdzone ryzyko: <i>1. Zespół serotoninowy przy jednoczesnym stosowaniu z:</i> <ul style="list-style-type: none">• inhibitorami MAO• lekami o działaniu serotoninergicznym <i>2. Wydłużenie odstępu QT</i> Istotne potencjalne ryzyko: <i>3. Zachowania samobójcze i wrogość w przypadku stosowania u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat</i> <i>4. Paradoksalny lęk</i> <i>5. Napady drgawkowe</i> <i>6. Mania</i> <i>7. Upośledzenie metabolizmu glukozy</i> <i>8. Zamiary/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego</i> <i>9. Akatyzyja/niepokój psychoruchowy</i> <i>10. Hiponatremia</i> <i>11. Krwotok</i> <i>12. Objawy z odstawienia po zaprzestaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki</i> <i>13. Złamania kości</i> <i>14. Skutki stosowania w okresie ciąży:</i> <ul style="list-style-type: none">• wpływ serotoninergiczny	Wydano nowy plan zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych zawierających escitalopram w celu przedłożenia w ramach drugiej tury procedury wzajemnego uznania – PT/H/0333/001-02/MR(E/001).

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
		<p><i>i objawy z odstawienia u noworodka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków</i> <p>Brakujące informacje:</p> <p><i>15. Stosowanie podczas terapii elektrowstrząsowej</i></p> <p><i>16. Toksyczny wpływ na mięsień sercowy</i></p>	
002 (wersja 1.1)	8 lutego 2013 r.	<p>Dodano nowe istotne możliwe zagrożenie:</p> <p><i>„jaskra zamkniętego kąta”</i></p>	<p>Zgodnie z wzorcowym profilem bezpieczeństwa ustalonym podczas wspólnych prac nad okresowym zaktualizowanym raportem bezpieczeństwa – SE/H/PSUR/0016/002 w grudniu 2012 r. dodano nowe możliwe zagrożenie „jaskra zamkniętego kąta”.</p>
		<p>Część I – Ogólne informacje o produkcie i stronę tytułową każdego modułu zaktualizowano dodając informacje o charakterze administracyjnym na temat podmiotów odpowiedzialnych i nazw handlowych w zainteresowanych państwach członkowskich z pierwszej fali procedury wzajemnego uznania.</p> <p>W części V dodano nowe potencjalne ryzyko „jaskra zamkniętego kąta” oraz zaktualizowano stwierdzone ryzyko „wydłużenie odstępu QT”.</p>	<p>Dodanie nazw podmiotów odpowiedzialnych w zainteresowanych państwach członkowskich z pierwszej tury procedury wzajemnego uznania.</p> <p>Dodanie nazw handlowych produktów w poszczególnych zainteresowanych państwach członkowskich z pierwszej tury procedury wzajemnego uznania.</p> <p>Dodanie nowego istotnego potencjalnego ryzyka – jaskra zamkniętego kąta – i dotyczących go rutynowych działań ograniczających ryzyko do tabeli V.1.</p> <p>Aktualizacja założeń i rutynowego działania ograniczenia ryzyka w odniesieniu do stwierdzonego ryzyka w postaci wydłużenia odstępu QT w tabeli V.1. Jako rutynowe działanie ograniczenia ryzyka w odniesieniu do wydłużenia odstępu QT w proponowanej treści ChPL w punkcie 4.5 zawarto poniżej podane ostrzeżenie, a w punkcie 4.8 wymieniono to działanie niepożądane.</p> <p>Punkt 4.5: „Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wywołujących</p>

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
			hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ te stany zwiększają ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii.” Punkt 4.8: „arytmia komorowa, w tym <i>torsade de pointes</i> ”
		Aneksy części VII – zaktualizowano Aneks 2 zamieszczając nową charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) i ulotkę dla pacjenta.	Aktualizacja twierdzeń w ChPL i ulotce dla pacjenta zgodnie z wzorcowym profilem bezpieczeństwa uzgodnionym podczas wspólnych prac nad okresowym zaktualizowanym raportem bezpieczeństwa SE/H/PSUR/0016/002 w grudniu 2012 r.
		Część II – dodano Moduł 5 w celu zamieszczenia danych z obserwacji po dopuszczeniu do obrotu zebranych w referencyjnym i zainteresowanych państwach członkowskich (pierwsza tura procedury wzajemnego uznania).	W poprawionym planie zarządzania ryzykiem przeznaczonym do przedłożenia podczas przedłużenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznanego w pierwszej turze procedury wzajemnego uznania – PT/H/0333/001-02/MR(E/001) - zamieszczono dane z obserwacji po dopuszczeniu do obrotu dotyczące escytopramu zebrane w referencyjnym i zainteresowanych państwach członkowskich (z pierwszej tury procedury wzajemnego uznania).
003	21 czerwca 2013 r.	Aneksy części VII – zaktualizowano Aneks 3 o informacje na temat rejestracji produktu na świecie.	Zaktualizowano informacje na temat pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w poszczególnych państwach (w tym państwach EOG) w celu zamieszczenia danych zebranych wyłącznie w okresie od dnia zatwierdzenia w EOG (27 marca 2009 r.) do dnia 23 marca 2013 r.
		Takie same zagrożenia jak w wersji 002 (wersja 1.1)	Wydano nową wersję do przedłożenia w ramach procedury zdecentralizowanej (PT/H/1293/01-02/DC).
004 (wersja 1.3)	6 czerwca 2014 r.	Część I – Ogólne informacje o produkcie i stronie tytułowej każdego modułu zaktualizowano dodając informacje o charakterze administracyjnym na temat nowego podmiotu odpowiedzialnego, nazwy handlowej i nowej procedury (procedura zdecentralizowana, DCP).	Dodanie nazwy wnioskodawcy o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i proponowanej nazwy handlowej produktu w Polsce (zainteresowanym państwie członkowskim) w ramach nowej procedury zdecentralizowanej (PT/H/1293/01-02/DC).

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
		Dodano część III i część IV	Zgodnie z nowym wzorem planu zarządzania ryzykiem dla leków odtwórczych dodano część III i część IV. W części III zaproponowano jedynie rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
		Aneksy części VII – zaktualizowano Aneks 2 dodając Charakterystykę Produktu Leczniczego zaproponowaną w ramach nowej procedury zdecentralizowanej (kraj referencyjny Portugalia)	Do Aneksu 2 dodano Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta proponowaną w ramach procedury zdecentralizowanej (kraj referencyjny Portugalia).