

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPRIM, 60 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg suchego wyciągu z dziurawca – *Hyperici herbae extractum siccum* (3-6:1), co odpowiada od 0,05 do 0,25 mg sumy hiperycyn, ekstrahent alkohol etylowy 60% (v/v).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki powlekana zawiera 113,25 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DEPRIM jest lekiem roślinnym zalecanym w łagodnych zaburzeniach nastroju typu depresyjnego. Zgodnie z zaleceniami WHO, skuteczność dziurawca powinna być zaliczona do typu 1a (stopień A).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ponieważ objawy depresji mogą być związane z innymi schorzeniami, przed rozpoczęciem leczenia produktem DEPRIM należy skonsultować się z lekarzem.

Dorośli

2 tabletki powlekane 3 do 4 razy na dobę.

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

2 tabletki powlekane 3 razy na dobę.

Tabletki należy przyjmować razem z posiłkami, popijając odpowiednią ilością płynu.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, zauważalnego działania leku należy spodziewać się po upływie 10 do 14 dni od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli stan pacjenta nie poprawi się po upływie 4 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem DEPRIM, należy przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem.

Ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci młodszych niż 12 lat, nie jest zalecane jego podawanie dzieciom w tym wieku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Rozpoznana nadwrażliwość skóry na światło.
- Epizody ciężkiej depresji.
- Jednoczesne stosowanie takich leków, jak:
 - indynawir i inne inhibitory proteazy zwalczające zakażenia wywołane przez retrowirusy i stosowane w leczeniu HIV;
 - irynotekan, imatynib i inne cytostatyki;
 - cyklosporyna;
 - takrolimus;
 - warfaryna i inne pochodne kumaryny;
 - inne leki przeciwdepresyjne;
 - doustne środki antykoncepcyjne, zastrzyki antykoncepcyjne lub wszczepy hormonalne (w związku z ryzykiem osłabienia lub zniesienia działania antykoncepcyjnego i możliwością pojawienia się nieregularnych krwawień lub zająścia w ciążę).
- Wiek pacjenta poniżej 12 lat

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem stosowania produktu DEPRIM zalecana jest konsultacja lekarza, gdyż objawy depresji mogą być spowodowane inną chorobą.

Ziele dziurawca może zmniejszyć skuteczność jednocześnie stosowanych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn (tj. fenpropakumon), teofiliny i digoksyny. U pacjentów przyjmujących wymienione produkty lecznicze należy odpowiednio kontrolować przebieg leczenia (np. oznaczając stężenie leku w osoczu lub pełnej krwi), zwłaszcza na początku stosowania ziela dziurawca i po jego odstawieniu (patrz także punkt 4.5).

Pacjenci przyjmujący ziele dziurawca i którykolwiek z wymienionych produktów leczniczych powinni skonsultować się z lekarzem.

Podczas leczenia produktem DEPRIM należy unikać intensywnej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (długotrwałe kąpiele słoneczne, narażenie na światło słoneczne podczas przebywania na dużych wysokościach, solarium).

Kobiety stosujące doustne środki hormonalne należy poinformować o możliwości wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i zalecić stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

DEPRIM zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

DEPRIM nie powinien być stosowany jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zastrzykami antykoncepcyjnymi oraz z wszczepami hormonalnymi.

Produkty lecznicze zawierające wyciąg z dziurawca mogą indukować metabolizm leków, w którym uczestniczy wiele enzymów układu cytochromu P450 (np. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4), jak również p-glikoproteina (takich jak feksofenadyna, benzodiazepiny i ich pochodne, metadon, symwastatyna, finasteryd). Działanie to może to prowadzić do osłabienia i (lub) skrócenia czasu działania tych produktów leczniczych. Zwiększona aktywność enzymów normalizuje się zazwyczaj w ciągu tygodnia od przzerwania stosowania ziela dziurawca.

Interakcje z ziołem dziurawca mogą być przyczyną zmniejszenia skuteczności następujących produktów leczniczych:

- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn (tj. fenpropakumon, warfaryna);
- cyklosporyna;
- takrolimus;

- digoksyna;
- indynawir i inne inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- irynotekan, imatynib i inne cytostatyki;
- amitryptylina, nortryptylina;
- midazolam;
- teofilina.

Istnieje również teoretyczna możliwość interakcji między zieleń dziurawca i lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.

Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (nefazodon, paroksetyna, sertralina), z buspironem lub tryptanami może spowodować nasilenie działania wymienionych leków. W pojedynczych przypadkach mogą również wystąpić nasilające się działania niepożądane (działania serotoninerгіczne), takie jak nudności, wymioty, pobudzenie i splątanie (zespół serotoninowy).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi o działaniu fotouczulającym może teoretycznie spowodować nasilenie działania fototoksycznego (patrz punkt 4.8).

U kobiet stosujących doustne środki hormonalne może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe. Ziele dziurawca może osłabić skuteczność antykoncepcji hormonalnej.

Pacjenci przyjmujący poza zieleń dziurawca jakiegokolwiek inne leki powinni zasięgnąć porady lekarza.

Przed planowaną operacją należy rozważyć możliwość interakcji z produktami leczniczymi stosowanymi do znieczulenia ogólnego i regionalnego. W razie konieczności należy odstawić zieleń dziurawca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ziela dziurawca w okresie ciąży i karmienia piersią. Wyniki badań na zwierzętach są niejednoznaczne, a ryzyko dla ludzi nieznane. Stosowanie produktu DEPRIM w okresie ciąży i karmienia piersią nie jest zalecane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak odpowiednich badań dotyczących wpływu ziela dziurawca na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn są niewystarczające.

4.8 Działania niepożądane

Niżej wymieniono działania niepożądane, jakie zgłaszano w związku ze stosowaniem ziela dziurawca, również w dużych dawkach i przez długi czas.

Działania niepożądane zgłaszano rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$):

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zawroty głowy, bóle głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: znaczna ekspozycja na słońce może wywołać reakcję podobną do oparzenia słonecznego u osób uczulonych na światło słoneczne (zwłaszcza u osób o jasnej karnacji).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: uczucie zmęczenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje alergiczne skóry (zaczerwienienie, obrzęk skóry, świąd, pieczenie skóry)

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: niepokój, dezorientacja

Bardzo rzadko: u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym istnieje ryzyko epizodu maniakalnego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie odnotowano przypadków ostrego zatrucia ziołem dziurawca.

Opisano przypadek pacjenta, u którego stosowanie przez 2 tygodnie do 4,5 g suchego wyciągu dziennie i dodatkowe zażycie 15 g suchego wyciągu bezpośrednio przed przyjęciem do szpitala wywołało napad drgawek i splątanie.

W razie znacznego przedawkowania mogą wystąpić reakcje fototoksyczne. Należy wówczas przez tydzień chronić skórę przed promieniami słońca lub promieniowaniem ultrafioletowym, ograniczając przebywanie poza domem i stosując odpowiednie ubranie i (lub) ochronne preparaty z filtrem. Skórne reakcje fototoksyczne leczy się objawowo.

5. WIAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ziołowe leki antydepresyjne *Hypericum perforatum L., herb*

DEPRIM zawiera suchy alkoholowy wyciąg z ziela dziurawca. Głównymi substancjami czynnymi są naftodiantrony (hiperycyna, pseudohiperycyna), floroglucynole (hiperforyna) i flawonoidy (hiperozyd, kwercetyna, amentoflawon).

Mechanizm ich działania nie został dotychczas poznany. W oparciu o istniejące badania farmakologiczne można wnioskować, iż wodne alkoholowe wyciągi z ziela dziurawca hamują β hydroksylazę dopaminy, wychwyt zwrotny niektórych neuroprzekaźników, takich jak dopamina, serotonina i noradrenalina. Mają również powinowactwo do różnych receptorów znajdujących się w ośrodkowym układzie nerwowym: GABA-A, GABA-B, receptorów benzodiazepinowych i receptorów trifosforanu inozytoli, receptorów 5-HT.

In vitro hamują monoaminoooksydazy (MAO-A, MAO-B) i katecholo-O-metylotransferazę (COMT), aczkolwiek nie potwierdzono hamowania tych enzymów w badaniach *in vivo*.

W badaniach na ludziach obserwowano zmniejszenie nasilenia łagodnych objawów depresyjnych, zarówno głównych (obniżenie nastroju, zmniejszenie zainteresowań czynnością) jak i towarzyszących (senność, zaburzenia koncentracji).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach z zastosowaniem hiperycyny i pseudohiperycyny znakowanej ^{14}C ustalono, że w ciągu 6 godzin po podaniu doustnym wchłonięciu ulega 80% hiperycyny i 60% pseudohiperycyny.

Największe stężenie znakowanych związków stwierdzono we krwi. Wykryto ich obecność również w tkance mózgowej. Nie wykazano gromadzenia hiperycyny w narządach.

W badaniach biodostępności zastosowano dawki wodno-etanolowego wyciągu z dziurawca, które odpowiadały 0,1% do 0,3% całkowitej hiperycyny. Po podaniu wyciągu zawierającego 0,1% hiperycyny wartość t_{max} wynosiła 2,5 godziny, c_{max} 4,3 ng/ml, a okres półtrwania około 6 godzin. Po podaniu wyciągu zawierającego 0,3% hiperycyny wartość t_{max} wynosiła od 4 do 6 godzin, c_{max} 1,5 do 14,2 ng/ml, a okres półtrwania od 24,8 do 26,5 godzin. Wartości te dla pseudohiperycyny wynosiły: t_{max} od 2 do 4 godzin, c_{max} od 2,7 do 30,6 ng/ml, a okres półtrwania od 16,3 do 36 godzin. Dostępne są badania dotyczące całkowitej eliminacji hiperycyny.

Brak danych dotyczących farmakokinetycznych właściwości leku DEPRIM w tabletkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu wyciągu z dziurawca w dawce 5000 mg/kg mc. nie stwierdzono objawów ostrej toksyczności.

W badaniach na zwierzętach wyciąg z ziela dziurawca podawano szczurom (900 mg/kg mc.) i psom (2705 mg/kg mc.) przez ponad 26 tygodni. Przy dużych stężeniach leku (od 70 do 200 razy większych niż maksymalne dawki kliniczne) obserwowano niespecyficzne objawy toksyczności leku: zmniejszenie masy ciała, niewielkie zmiany w rozmazie krwi, zmiany parametrów biochemicznych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), przerost warstwy kłębuszkowej nadnerczy.

Wyniki wszystkich badań genotoksyczności *in vivo* i większości badań *in vitro* dawały wynik ujemny. Nie wykazano działania mutagennego.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że wyciąg z dziurawca nie wpływa na funkcje rozrodcze (płodność, rozwój płodowy, rozwój przed- i pourodzeniowy).

Badania wskazują, że pseudohiperycyna i hiperycyna mogą być przyczyną fototoksyczności wyciągu z dziurawca. U zwierząt o jasnej sierści objawy fototoksyczności zależały od ilości spożytego świeżego ziela dziurawca.

Fototoksyczność wyciągu z dziurawca obserwowano również w badaniach ludzkich keratynocytów (stężenie hiperycyny w osoczu >50 mg/ml), jednak stężenia wyciągu w osoczu podczas leczenia są zbyt małe do wywołania objawów fototoksyczności u ludzi.

W bardzo rzadkich przypadkach podczas stosowania preparatów zawierających dziurawiec może wystąpić przemijająca nadwrażliwość na światło.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Talk

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład otoczki:

Hypromeloza

Barwnik zielony

Barwnik niebieski

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek

Wosk Carnauba
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej w tekturowym pudełku, zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6973

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.01.1997 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.06.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO