

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Escitalopram +pharma 5 mg Filmtabletten
Escitalopram +pharma 10 mg Filmtabletten
Escitalopram +pharma 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Escitalopram +pharma 5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat).

Escitalopram +pharma 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat).

Escitalopram +pharma 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Escitalopram +pharma 5 mg Filmtabletten:
Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten.

Escitalopram +pharma 10 mg Filmtabletten:
Weiße bis cremefarbene, ovale Filmtabletten mit einer Größe von ca. 8,1 x 5,6 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Escitalopram +pharma 20 mg Filmtabletten:
Weiße bis cremefarbene, ovale Filmtabletten mit einer Größe von ca. 11,6 x 7,1 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die 10 und 20 mg Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression
Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie
Behandlung von sozialer Angststörung (Sozialphobie)
Behandlung von generalisierter Angststörung
Behandlung von Zwangsstörung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht nachgewiesen.

Episoden einer Major Depression

Die übliche Tagesdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg/Tag erhöht werden.

Bis zum Ansprechen auf die Behandlung sind in der Regel 2 - 4 Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine mindestens sechsmontatige Behandlung notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern.

Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie

Die empfohlene tägliche Anfangsdosis in der 1. Behandlungswoche beträgt 5 mg, dann wird auf 10 mg pro Tag gesteigert. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg/Tag erhöht werden. Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 3 Monaten erreicht. Eine Behandlung von mehreren Monaten ist erforderlich.

Soziale Angststörung

Die übliche Tagesdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Zur Rückbildung der Symptome ist in der Regel eine Behandlungsdauer von 2–4 Wochen erforderlich. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis anschließend auf 5 mg erniedrigt oder bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Die soziale Angststörung ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf und eine Langzeitbehandlung über 12 Wochen wird zur Sicherung des Therapieerfolges empfohlen. Eine Langzeitbehandlung wurde an Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, über 6 Monate untersucht und kann je nach Patient zur Rückfallvermeidung ins Auge gefasst werden. Der Behandlungserfolg ist in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Die soziale Angststörung ist eine genau festgelegte diagnostische Bezeichnung eines spezifischen Krankheitsbildes, die nicht mit übermäßiger Schüchternheit verwechselt werden darf. Eine medikamentöse Therapie ist nur dann angezeigt, wenn die Krankheit die beruflichen und sozialen Aktivitäten deutlich beeinträchtigt.

Der Stellenwert dieser Behandlung im Vergleich zur kognitiven Verhaltenstherapie wurde nicht bewertet. Eine medikamentöse Behandlung ist Teil umfassender therapeutischer Maßnahmen.

Generalisierte Angststörung

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen der Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Die Langzeitbehandlung von Patienten, die auf eine Behandlung angesprochen hatten, wurde über mindestens 6 Monate in einer Dosierung von 20 mg täglich untersucht. Der therapeutische Nutzen und die Dosis sind in regelmäßigen Abständen erneut zu überprüfen (siehe Abschnitt 5.1).

Zwangsstörung

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen der Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Da die Zwangsstörung eine chronische Erkrankung ist, sollten die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

Der Behandlungserfolg und die Dosis sind in regelmäßigen Abständen erneut zu prüfen (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Die Anfangsdosis ist 5 mg einmal täglich. Abhängig vom individuellen Ansprechen kann die Dosis auf 10 mg pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Wirksamkeit von Escitalopram bei sozialer Angststörung bei älteren Patienten wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Escitalopram sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ($CL_{CR} < 30$ ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberschädigung wird für die ersten beiden Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 5 mg täglich empfohlen. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. Vorsicht und eine besonders sorgfältige Dosistitration ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Langsame Metabolisierer von CYP2C19

Patienten, die als langsame Metabolisierer von CYP2C19 bekannt sind, sollten während der ersten beiden Wochen eine Anfangsdosis von 5 mg täglich erhalten. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Therapieabbruch

Ein plötzlicher Abbruch der Therapie ist zu vermeiden.

Wenn die Behandlung mit Escitalopram abgebrochen wird, ist die Dosis allmählich über mindestens 1 - 2 Wochen ausschleichend zu verabreichen, um mögliche Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Werden nicht zu tolerierende Symptome anlässlich einer Dosisreduktion oder bei einem Therapieabbruch festgestellt, kann die ursprüngliche Dosierung erneut verordnet werden. Anschließend kann der Arzt die Reduktion der Dosierung langsamer vornehmen.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen.

Für die verschiedenen Dosierungen stehen Filmtabletten mit 5 mg, 10 mg und 20 mg zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert aufgrund des Risikos für ein Serotonin-Syndrom mit Agitation, Tremor und Hyperthermie etc. (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Eine Kombination von Escitalopram und reversiblen MAO-A-Hemmern (z.B. Moclobemid) oder dem reversiblen, nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist kontraindiziert aufgrund des Risikos für die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder vererbtem langem QT-Syndrom kontraindiziert.
- Die Kombination von Escitalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

- Für Informationen zur gleichzeitigen Einnahme von Escitalopram und selektiven, irreversiblen MAO-B-Hemmern siehe Abschnitt 4.5.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für die Arzneimittelklasse der SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer).

Kinder und Jugendliche

Escitalopram sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund von klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurde festgestellt, dass Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursacht. Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulärer Arrhythmie, einschließlich Torsade de Pointes, wurden nach Markteinführung vorwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie, Patienten mit bereits bestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen beobachtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit rezentem akutem Myokardinfarkt oder unbehandeltem Herzfehler.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sollten vor Behandlungsbeginn mit Escitalopram korrigiert werden.

Werden Patienten mit stabilen Herzerkrankungen behandelt, sollte vor Behandlungsbeginn ein EKG in Betracht gezogen werden.

Wenn während der Behandlung mit Escitalopram kardiale Arrhythmien auftreten, ist die Behandlung zu beenden und ein EKG durchzuführen.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörungen können zu Behandlungsbeginn verstärkte Angstsymptome auftreten. Diese paradoxen Reaktionen klingen jedoch meistens innerhalb einer zweiwöchigen Behandlung von selbst ab. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer anxiogenen Wirkung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Escitalopram ist abzusetzen, wenn bei einem Patienten Anfälle auftreten. Die Gabe von SSRIs bei Patienten mit instabiler Epilepsie ist zu vermeiden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sind sorgfältig zu überwachen.

Manie

SSRIs sind bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese nur mit Vorsicht anzuwenden. Sollte der Patient während der Therapie in eine manische Phase geraten, ist der SSRI abzusetzen.

Psychosen

Bei einer Behandlung von psychotischen Patienten mit depressiven Episoden können sich die psychotischen Symptome verschlimmern.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Siehe Abschnitt 4.2 und 5.2.

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Kontrolle der Zuckerwerte (Hypo- oder Hyperglykämie) beeinflussen. Möglicherweise muss die Insulindosis bzw. die Dosis oraler Antidiabetika angepasst werden.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt an. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der ersten Behandlungswochen auftritt, sind die Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig zu überwachen. Es ist eine allgemeine klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram verschrieben wird, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.

Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen müssen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko für Suizidgedanken oder -versuch erhöht. Diese Patienten sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse placebokontrollierter klinischer Studien mit Antidepressiva, die mit erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt wurden, zeigte bei Patienten, unter 25 Jahren, ein erhöhtes Suizidrisiko unter Antidepressiva im Vergleich mit Placebo.

Die Patienten, insbesondere jene, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, müssen vor allem zu Therapiebeginn und nach Dosisänderungen sorgfältig überwacht werden.

Patienten (und deren Betreuer) sind hinzuweisen, dass es unbedingt notwendig ist, auf jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken sowie ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu achten und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich ärztlichen Rat zu suchen.

Akathisie/Psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die durch eine subjektiv unangenehme oder belastende Ruhelosigkeit sowie durch Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft mit der Unfähigkeit, ruhig zu sitzen oder zu stehen einhergeht. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann eine Dosiserhöhung nachteilig sein.

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund von inadäquater antidiuretischer Hormonsekretion (SIADH-Sekretion), ist unter der Therapie mit SSRIs selten als Nebenwirkung beschrieben worden und ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Risikopatienten, wie älteren Patienten, Zirrhose-Patienten oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Hyponatriämie verursachen können, ist Vorsicht geboten.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über pathologische Hautblutungen wie z.B. Ekchymosen und Purpura unter SSRI-Therapie vor. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs gleichzeitig mit oralen Antikoagulantien, mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Thrombozytenaktivität beeinträchtigen (z.B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Ticlopidin und Dipyridamol) einnehmen, und bei Patienten mit bekannten Blutgerinnungsstörungen (siehe Abschnitt 4.5).

SSRI/SRNI können das Risiko für eine postpartale Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Elektrokrampftherapie

Es liegen zurzeit nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von SSRIs und einer Elektrokrampftherapie vor, so dass hier Vorsicht geboten ist.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung wie Sumatriptan und andere Triptane, Tryptophan, Tramadol oder Buprenorphin. Es wurde in seltenen Fällen über Patienten berichtet, die bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und serotonerg wirkenden Arzneimitteln ein Serotonin-Syndrom entwickelten.

Eine Kombination verschiedener Symptome wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie kann auf die Entwicklung dieses Syndroms hindeuten. Bei Auftreten dieser Symptome ist die Behandlung mit dem SSRI und dem serotonergen Arzneimittel sofort abzusetzen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Verwendung von Produkten mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) und SSRIs kann zu einem Anstieg der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Therapieabbruch

Wird die Behandlung beendet, sind Absetzsymptome häufig, insbesondere bei einem plötzlichen Abbruch der Therapie (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der Behandlung bei etwa 25 % der Patienten auf, die mit Escitalopram behandelt wurden, und bei 15 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Das Risiko für Absetzsymptome kann von verschiedenen Faktoren, einschließlich der Dauer und der Dosierung der Therapie sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein.

Die am häufigsten berichteten Reaktionen waren Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und Elektroschock-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Unruhe oder Angstgefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen.

Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch mit starker Intensität auftreten.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach der Beendigung der Behandlung auf, aber es gab auch sehr seltene Berichte über solche Symptome bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

Im Allgemeinen sind diese Symptome vorübergehend und klingen innerhalb von zwei Wochen ab, wobei sie bei einigen Patienten auch länger bestehen bleiben können (2 - 3 Monate oder länger).

Daher ist es ratsam, bei Beendigung der Therapie die Escitalopram-Dosis schrittweise, angepasst an die Bedürfnisse des Patienten, über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten zu verringern (siehe Abschnitt 4.2 - „Absetzsymptome bei Therapie-Abbruch“ und Abschnitt 4.8).

Koronare Herzerkrankung:

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.3).

Engwinkelglaukom

SSRIs, inklusive Escitalopram können eine Wirkung auf die Pupillengröße haben, die in Mydriasis resultiert. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen, wodurch es zu einem erhöhten intraokulären Druck und Engwinkelglaukom kommt, vor allem bei prädisponierten Patienten.

Daher ist Escitalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Glaukom in der Vorgeschichte mit Vorsicht anzuwenden.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

Irreversible nicht selektive MAO-Hemmer

Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhielten oder bei Patienten, die erst kurz vorher einen SSRI abgesetzt und mit einem MAO-Hemmer begonnen haben, wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). In einigen Fällen entwickelten die Patienten ein Serotonin-Syndrom.

Escitalopram ist in Kombination mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer angewendet werden. Die Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern darf erst frühestens 7 Tage nach Absetzen von Escitalopram begonnen werden.

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und einem MAO-A-Hemmer wie Moclobemid ist wegen des Risikos für die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, und 4.8).

Ist eine derartige Kombination unbedingt notwendig, muss die Behandlung mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und unter genauer klinischer Beobachtung erfolgen.

Reversible, nicht selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram und reversiblen, nicht-selektiven MAO-Hemmern wie Linezolid ist aufgrund des Risikos für die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8). Ist eine derartige Kombination notwendig, muss die Behandlung mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und unter genauer klinischer Beobachtung erfolgen.

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)

Vorsicht ist geboten bei der Kombination mit Selegilin, einem irreversiblen MAO-B-Hemmer, aufgrund der möglichen Entwicklung eines Serotonin-Syndroms (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8). Ist eine derartige Kombination notwendig, muss die Behandlung mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und unter genauer klinischer Beobachtung erfolgen. Selegilin in Dosen bis zu 10 mg/Tag konnte mit racemischem Citalopram ohne Nebenwirkungen kombiniert werden.

QT Intervall Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern, durchgeführt. Eine verstärkende Wirkung dieser Arzneimittel auf Escitalopram kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika,

Antipsychotika (z.B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Substanzen (z.B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Anti-Malaria-Therapeutika, vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin), kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:

Serotonerge Arzneimittel

Eine gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln (z.B. Tramadol oder Buprenorphin; Sumatriptan und andere Triptane) kann zu einem Serotonin-Syndrom (einer möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankung) führen.

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

SSRIs können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen (z.B. Antidepressiva [Trizyklika, SSRIs], Neuroleptika [Phenothiazine, Thioxanthene und Butyrophenone], Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

Lithium, Tryptophan

Es liegen Berichte über Wirkungsverstärkungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan vor, daher sollen SSRIs nur mit Vorsicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln angewendet werden.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Anwendung von SSRIs und Johanniskraut-Produkten (*Hypericum perforatum*) kann zu einem Anstieg von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Neuroleptika

Erfahrungen mit racemischem Citalopram haben keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Neuroleptika gezeigt. Dennoch kann, wie das bei anderen SSRI der Fall ist, die Möglichkeit einer pharmakodynamischen Wechselwirkung nicht ausgeschlossen werden.

Blutgerinnung

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram und oralen Antikoagulantien kann die Blutgerinnung beeinflussen. Daher müssen die Gerinnungsfaktoren bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, bei Beginn oder Beendigung einer Escitalopram-Behandlung sorgfältig überwacht werden. Vorsicht ist auch angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen (wie nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, und Ticlopidin) oder mit anderen Arzneimitteln, die das Risiko einer Hämorrhagie erhöhen (z.B. atypischen Antipsychotika, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva), behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Escitalopram und Alkohol sind weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten. Dennoch ist, wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln, die Kombination mit Alkohol nicht ratsam.

Arzneimittel die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie hervorrufen

Vorsicht ist geboten beim gleichzeitigen Gebrauch von Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie hervorrufen, da dadurch das Risiko für maligne Arrhythmien erhöht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

Der Metabolismus von Escitalopram wird in erster Linie von CYP2C19 bestimmt. CYP3A4 und CYP2D6 nehmen, wenn auch in geringerem Ausmaß, ebenfalls Einfluss auf diesen Metabolismus. Der

Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint durch CYP2D6 partiell katalysiert zu werden.

Die Kombination von Escitalopram mit 1-mal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Hemmer) führte zu einem moderaten Anstieg (ca. 50 %) der Plasmakonzentration von Escitalopram.

Die Kombination von Escitalopram mit 2-mal täglich 400 mg Cimetidin (mäßig starker allgemeiner Enzymhemmer) führte zu einem moderaten Anstieg (ca. 70 %) der Plasmakonzentration von Escitalopram. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Cimetidin verabreicht wird. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C19-Hemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Basierend auf der Überwachung von Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung kann eine Reduzierung der Dosis von Escitalopram erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Escitalopram hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite haben wie z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt) oder einige ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung ist in Betracht zu ziehen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führte in beiden Fällen zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel dieser beiden CYP2D6-Substrate.

Aus in-vitro-Studien ging hervor, dass Escitalopram auch eine geringe hemmende Wirkung auf CYP2C19 haben könnte. Daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Angaben zu einer Verwendung während der Schwangerschaft vor.

Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram ist während der Schwangerschaft nur wenn unbedingt notwendig und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu verabreichen.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn Escitalopram bis in späte Abschnitte der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, verabreicht wurde. Abruptes Absetzen ist während der Schwangerschaft zu vermeiden. Die folgenden Symptome können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Abschnitten der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIs behandelt wurde: Erschwerte Atmung, Zyanose, Apnoe, Krämpfe, Temperaturschwankungen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, erhöhter Muskeltonus, erniedrigter Muskeltonus, Hyperreflexie, Tremor, Unruhe, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf serotonerge Effekte oder das Absetzen selbst zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder kurz (< 24 Stunden) nach der Geburt.

Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen kann. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten bei Neugeborenen 1 bis 2 Fälle einer persistierenden pulmonalen Hypertonie pro 1000 Schwangerschaften auf.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übertritt. Daher wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

Fertilität

Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Citalopram die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass dieser Effekt auf die Spermienqualität reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obwohl für Escitalopram keine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und der psychomotorischen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden konnte, kann jedes Psychopharmakon die Urteilskraft und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Daher sind die Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung ihrer Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen hinzuweisen.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten treten Nebenwirkungen in der ersten oder zweiten Behandlungswoche auf und nehmen bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit normalerweise ab.

Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und über die entweder aus placebokontrollierten klinischen Studien oder spontanen Berichten nach der Markteinführung auch bei Escitalopram berichtet wurden, sind im Folgenden nach Organklassen und Häufigkeiten gelistet.

Die Häufigkeiten wurden aus klinischen Studien übernommen; sie sind nicht Placebo-korrigiert.

Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
- Häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Gewichtsabnahme
	Nicht bekannt	Hyponatriämie, Anorexie ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume, Frauen und Männer: verringerte Libido, Frauen: Anorgasmie
	Gelegentlich	Nächtliches Zähneknirschen, Unruhe, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit
	Selten	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen
	Nicht bekannt	Manie, Suizidgedanken, Suizidverhalten ²
Erkrankungen des	Sehr häufig	Kopfschmerzen

Nervensystems	Häufig	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor
	Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope
	Selten	Serotonin Syndrom
	Nicht bekannt	Dyskinesien, Bewegungsstörungen, Krämpfe, psychomotorische Unruhe/Akathisie ¹
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Mydriasis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Bradykardie
	Nicht bekannt	Verlängerte QT-Strecke, Ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Häufig	Sinusitis, Gähnen
	Gelegentlich	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, anormaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Gelegentlich	Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Nicht bekannt	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz
	Gelegentlich	Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie
	Nicht bekannt	Galaktorrhö, Postpartale Hämorrhagie ³ ; Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme

¹ Diese Ereignisse wurden in der therapeutischen Klasse der SSRIs beobachtet.

² Über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurde während der Escitalopram-Therapie oder kurz nach Absetzen der Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

³ Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

QT-Intervall Verlängerung

Über Fälle von QT-Verlängerungen und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes wurden seit Markteinführung berichtet, überwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie, Patienten mit vorbestehender Verlängerung des QT-Intervalls oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

Klasseneffekte

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich mit Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die selektive

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzsymptome bei Therapieabbruch

Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere abruptes Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (inklusive Parästhesien und Elektroschock-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive Träume), Unruhe oder Angstgefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen.

Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und vorübergehend, aber bei einigen Patienten können sie auch stark und/oder länger auftreten. Es ist daher ratsam, dass, wenn eine Behandlung nicht mehr erforderlich ist, die Beendigung der Therapie ausschleichend erfolgt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Toxizität

Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen mit anderen Arzneimitteln. In der Mehrzahl der Fälle wurde über leichte oder gar keine Symptome berichtet.

Über letale Überdosierungen mit Escitalopram alleine wurde selten berichtet; die Mehrzahl der Fälle ging mit Überdosierungen von Begleitmedikationen einher. Dosierungen zwischen 400 mg und 800 mg Escitalopram alleine wurden ohne schwerwiegende Symptome vertragen.

Symptome

Symptome, über die nach einer Überdosierung mit Escitalopram berichtet wurde, sind hauptsächlich solche, die das zentrale Nervensystem (Schwindel, Tremor und Unruhe bis zu seltenen Fällen eines Serotonin-Syndroms, Krämpfen und Koma), das gastrointestinale System (Übelkeit/Erbrechen) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie) betreffen.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Es sind die Luftwege freizuhalten, sowie auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist zu achten. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sind in Betracht zu ziehen. Die Magenspülung sollte nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Empfohlen wird die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden symptomorientierten Maßnahmen.

Bei Patienten mit Überdosierung und kongestiver Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten mit verändertem Metabolismus, z.B. Leberfunktionsstörungen, ist ein EKG angeraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N06AB10

Wirkungsmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Wiederaufnahmehemmer von Serotonin (5-HT) mit einer hohen Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet aber auch an eine allosterische Bindungsstelle des Serotonin Transporters mit einer 1.000-fach geringeren Affinität.

Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren darunter 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- und D₂-Rezeptoren sowie alpha₁-, alpha₂-, beta-Adrenorezeptoren, Histamin H₁-Rezeptoren, cholinergen Rezeptoren vom Muskarin-Typ, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

Die Hemmung der 5-HT-Wiederaufnahme ist wahrscheinlich der einzige Wirkmechanismus, der die pharmakologischen und klinischen Effekte von Escitalopram erklärt.

Klinische Wirksamkeit

Episoden einer Major Depression

In 3 von 4 doppelblinden, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) zeigte sich Escitalopram in der Akutbehandlung von Episoden der Major Depression wirksam. In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention wurden 274 Patienten, die während einer initialen 8-wöchigen open-label Behandlungsphase auf 10 oder 20 mg Escitalopram/Tag angesprochen hatten, zur Weiterbehandlung bis zu 36 Wochen mit Escitalopram in gleicher Dosierung oder mit Placebo, randomisiert. In dieser Studie verzeichneten die Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rückfall für die folgenden 36 Wochen verglichen mit denen, die Placebo erhielten.

Soziale Angststörung

Escitalopram war bei sozialer Angststörung sowohl in drei Kurzzeitstudien (12 Wochen) als auch in einer 6-monatigen Studie zur Rückfallprävention bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, wirksam. In einer 24-wöchigen Dosisfindungsstudie wurde die Wirksamkeit von 5, 10 und 20 mg Escitalopram gezeigt.

Generalisierte Angststörung

Escitalopram war in Dosen von 10 mg/Tag und 20 mg/Tag in vier von vier placebokontrollierten Studien wirksam.

Gepoolte Daten aus drei Studien mit ähnlichem Studiendesign, in denen 421 Patienten unter Escitalopram und 419 Patienten unter Placebo einbezogen wurden, ergaben eine Responderate von 47,5 % der Patienten unter Escitalopram und 28,9 % der Patienten unter Placebo, sowie eine Remission bei 37,1% der Escitalopram- und 20,8 % der Placebopatienten. Eine anhaltende Wirkung wurde ab der ersten Woche beobachtet.

Die Langzeitwirkung von 20 mg/Tag Escitalopram wurde in einer 24- bis 76-wöchigen, randomisierten Studie zur Langzeitwirkung an 373 Patienten, die in der initialen, 12-wöchigen, open-label Behandlungsphase auf die Therapie angesprochen hatten, nachgewiesen.

Zwangsstörung

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie unterschied sich 20 mg/Tag Escitalopram bereits nach 12 Wochen auf der Y-BOCS Gesamtskala von Placebo. Nach 24 Wochen waren sowohl 10 als auch 20 mg Escitalopram/Tag gegenüber Placebo überlegen.

Die Rezidivprophylaxe wurde für 10 und 20 mg Escitalopram/Tag bei Patienten nachgewiesen, die in einer 16-wöchigen, open-label Behandlungsphase auf die Therapie angesprochen hatten und die in eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studienphase eingeschlossen wurden.

Verlängerung des QT-Intervalls

In einer doppelblinden, placebokontrollierten EKG-Studie mit gesunden Probanden betrug die Veränderung des QTc- Ausgangswertes (Fridericia-Korrektur) 4,3 msec (90 % KI: 2,4; 6,4) bei 10 mg/Tag und 10,7 msec (90 % KI: 8,6; 12,8) bei 30 mg/Tag (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme. (Mittlere maximale Plasmakonzentrationszeit (mittlere T_{max}): 4 Stunden nach mehrmaliger Verabreichung). Wie bei racemischem Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit nahezu 80% zu erwarten.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen ($V_{d,\beta}/F$) nach oraler Gabe beträgt etwa 12 - 26 l/kg. Die Plasmaproteinbindung für Escitalopram und seine Hauptmetaboliten liegt unter 80 %.

Biotransformation

Escitalopram wird in der Leber zu den demethylierten und didemethylierten Metaboliten verstoffwechselt. Beides sind pharmakologisch aktive Metaboliten. Alternativ kann der Stickstoff zum N-Oxid-Metaboliten oxidiert werden. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden zum Teil als Glucuronide ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe betragen die Konzentrationen der Demethyl- und der Didemethyl-Metaboliten im Allgemeinen durchschnittlich 28 – 31 % bzw. < 5 % der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von Escitalopram zum demethylierten Metaboliten erfolgt hauptsächlich über CYP2C19, aber auch eine Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) nach Mehrfachgabe beträgt etwa 30 Stunden, die orale Plasmaclearance (Cl_{oral}) etwa 0,6 l/min. Die Hauptmetaboliten haben eine signifikant längere Halbwertszeit. Escitalopram und seine Hauptmetaboliten werden vermutlich sowohl über die Leber (metabolisch) als auch über die Nieren eliminiert, wobei der größte Teil der Dosis als Metaboliten über den Urin ausgeschieden wird.

Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear, die Plasmaspiegel sind etwa innerhalb einer Woche im Gleichgewicht. Durchschnittliche Steady-state-Konzentrationen von 50 nmol/l (20 - 125 nmol/l) werden bei einer täglichen Dosis von 10 mg erreicht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Escitalopram scheint von älteren Patienten langsamer ausgeschieden zu werden als von jungen. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden um 50 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Kriterien A und B) war die Halbwertszeit von Escitalopram ungefähr doppelt so lange und die Verfügbarkeit war um ca. 60 % höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Unter racemischem Citalopram wurde eine längere Halbwertszeit und eine geringfügige Erhöhung der Substanzbelastung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{CR} 10 - 53 ml/min) beobachtet. Plasmakonzentrationen der Metaboliten wurden nicht untersucht, aber sie könnten erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

Langsame Metabolisierer (in Hinblick auf CYP2C19) wiesen zweimal so hohe Plasmakonzentrationen von Escitalopram auf wie schnelle Metabolisierer. Es wurden keine signifikanten Veränderungen durch Substanzbelastung in Hinblick auf CYP2D6 bei langsamen Metabolisierern beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Escitalopram wurden keine vollständigen präklinischen Studien durchgeführt, da die Ergebnisse der toxikokinetischen und toxikologischen Brückenstudien an Ratten mit Escitalopram und Citalopram vergleichbare Ergebnisse zeigten. Daher können die Ergebnisse aus den Citalopram-Studien auf Escitalopram extrapoliert werden.

In vergleichenden toxikologischen Studien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram Kardiotoxizität einschließlich kongestiver Herzerkrankung nach Behandlung über einige Wochen mit generell toxischen Dosen. Die Kardiotoxizität schien eher mit den Plasmakonzentrationsspitzen als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren. Plasmakonzentrationsspitzen bei einer nicht toxischen Dosis waren höher (8-fach) als bei klinischer Verwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3- bis 4-mal so groß waren, wie bei klinischer Verwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6- bis 7-mal größer als bei klinischer Verwendung. Das hängt möglicherweise mit einem sehr starken Einfluss auf biogene Amine zusammen, sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen, was zu hämodynamischen Wirkungen (Verringerung des koronaren Flusses) und Ischämie führt. Die genaue Ursache für die Kardiotoxizität bei Ratten ist jedenfalls nicht geklärt. Die klinischen Erfahrungen mit Citalopram und die Ergebnisse aus den klinischen Studien mit Escitalopram lassen nicht darauf schließen, dass diese Ergebnisse von klinischer Relevanz sind.

In einigen Geweben von Ratten wurde nach längerdauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein Anstieg des Gehalts von Phospholipiden gefunden, z.B. in Lunge, Nebenhoden und Leber. Die in Nebenhoden und Leber gefundenen Werte wurden bei einer Exposition, ähnlich der von Menschen, gefunden. Diese Wirkung ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Tieren wurde eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidosis) in Zusammenhang mit der Gabe von vielen kationischen amphiphilen Arzneimitteln beobachtet. Ob dieses Phänomen für den Menschen signifikante Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

In Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fötales Gewicht und reversibel verzögerte Knochenbildung) beobachtet bei einer Exposition - gemessen als AUC-Wert -, die höher war als bei klinischer Verwendung. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. In einer prä- und postnatalen Studie war die Überlebensrate in der Laktationsphase bei einer Exposition - gemessen als AUC-Wert -, die höher war als in klinischen Studien, erniedrigt.

Tierstudien haben gezeigt, dass es bei Dosen von Citalopram, die weitaus größer waren als die beim Menschen, zu einer Verminderung der Fruchtbarkeits- und Schwangerschaftsindizes, weniger Einnistungen und abnormalen Spermien kam. Für Escitalopram sind in Bezug auf diesen Aspekt keine Daten aus Tierstudien verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (E407b)

Tablettenfilm:

Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium Blisterpackungen

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 Tabletten (Blisterpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh

A-8054 Graz

E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5 mg: 1-28870

10 mg: 1-28871

20 mg: 1-28872

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.01.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.