

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Escitalopram Accord 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis weißliche, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 5,65 mm, beidseitig ohne Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Episoden einer Major Depression
- Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie
- Behandlung von sozialen Angststörungen (soziale Phobie)
- Behandlung von generalisierten Angststörungen
- Behandlung von Zwangsstörungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Sicherheit von Dosen über 20 mg/Tag ist nicht nachgewiesen.

Episoden einer Major Depression:

Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

In der Regel ist eine 2- bis 4-wöchige Behandlung erforderlich, bis eine antidepressive Wirkung zu beobachten ist. Nach Abklingen der Symptome ist zur Konsolidierung des Ansprechens eine mindestens 6-monatige Behandlung erforderlich.

Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie:

In der ersten Woche wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen, bevor die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden kann. Danach kann die Dosis je nach individuellem Ansprechen des Patienten bis auf maximal 20 mg täglich weiter erhöht werden.

Die maximale Wirksamkeit wird nach etwa 3 Monaten erreicht. Die Behandlung dauert mehrere Monate lang.

Soziale Angststörung:

Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. In der Regel ist eine 2- bis 4-wöchige Behandlung erforderlich, bis eine Linderung der Symptome eintritt. Anschließend kann die Dosis je nach individuellem Ansprechen des Patienten auf 5 mg täglich verringert oder auf bis zu 20 mg täglich erhöht werden.

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

Die soziale Angststörung ist eine genau festgelegte diagnostische Bezeichnung eines spezifischen Krankheitsbildes, das 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 Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten bis 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 sollten in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zwangsstörung:

Die Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten bis 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 sollten in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (> 65 Jahre):

Die übliche Dosis beträgt 5 mg einmal täglich. In Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche:

Escitalopram Filmtabletten dürfen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird für die ersten beiden Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 5 mg täglich empfohlen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis dann auf 10 mg täglich erhöht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht und eine besonders sorgfältige Dosistitration geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Langsame Metabolisierer von CYP2C19:

Patienten, die als langsame Metabolisierer von CYP2C19 bekannt sind, sollten während der ersten beiden Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 5 mg täglich erhalten. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis dann auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Abbruch der Behandlung:

Ein plötzliches Absetzen des Arzneimittels sollte vermieden werden. Wenn die Behandlung mit Escitalopram abgebrochen wird, sollte die Dosis allmählich über mindestens 1 bis 2 Wochen ausschleichend verabreicht werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Falls bei Dosisreduktion oder Therapieabbruch nicht zu tolerierende Symptome auftreten, kann erneut die ursprüngliche Dosis verordnet werden. Anschließend kann der Arzt die Dosierung allmählicher verringern.

Art der Anwendung

Escitalopram Filmtabletten werden täglich als Einzeldosis eingenommen, und die Einnahme kann mit oder ohne Mahlzeit erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Escitalopram oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie usw. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Kombinationstherapie von Escitalopram mit *reversiblen* MAO-A-Hemmern (z. B. Moclobemid) oder dem *reversiblen nicht selektiven* MAO-Hemmer Linezolid ist aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Verlängerung oder familiärem QT-Syndrom kontraindiziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise die QT-Zeit verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Pädiatrische Patienten

Escitalopram Filmtabletten sollte nicht zur Behandlung von pädiatrischen Patienten angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet als bei pädiatrischen Patienten, 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 von pädiatrischen Patienten in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

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 einer anxiogenen Wirkung wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle:

Escitalopram sollte abgesetzt werden, falls bei einem Patienten erstmalig Krampfanfälle auftreten oder wenn bei Patienten mit diagnostizierter Epilepsie die Anfallshäufigkeit zunimmt. Bei Patienten mit instabiler Epilepsie sollte die Gabe von SSRI vermieden werden, und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten engmaschig überwacht werden.

Manie:

SSRI sollten bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden. Sollte der Patient während der Therapie in eine manische Phase eintreten, ist der SSRI abzusetzen.

Diabetes:

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRI die glykämische Kontrolle (Hypo- oder Hyperglykämie) verändern. Unter Umständen 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, selbstverletzendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Allgemeine klinische Erfahrungen belegen, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Auch andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram verschrieben wird, können mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer Major Depression auftreten. Daher sollten bei der Behandlung von Patienten

mit anderen psychiatrischen Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung der Major Depression.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie wesentliche Suizidgedanken aufwiesen, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von placebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten unter 25 Jahren ein gegenüber Placebo erhöhtes Suizidrisiko. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei Hochrisikopatienten, sollte insbesondere bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden.

Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Akathisie/psychomotorische Unruhe:

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

Hyponatriämie:

In seltenen Fällen wurde Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund inadäquater antidiuretischer Hormon (SIADH)-Sekretion, unter SSRI-Therapie als Nebenwirkung beschrieben; sie ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Risikopatienten (ältere Patienten oder Patienten mit Zirrhose) oder bei Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, 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. SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRI und gleichzeitig orale Antikoagulanzen, Arzneimittel, die bekanntermaßen die Thrombozytentätigkeit beeinträchtigen (dies sind z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Ticlopidin und Dipyridamol) einnehmen, sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

EKT (Elektrokrampftherapie):

Da zurzeit nur wenige klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von SSRI und EKT vorliegen, ist hier Vorsicht geboten.

Serotoninsyndrom:

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie Triptane (einschließlich Sumatriptan), Opioide (einschließlich Tramadol) und Tryptophan.

Es sind seltene Fälle von Patienten berichtet worden, die bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI und serotonerg wirkenden Arzneimitteln ein Serotoninsyndrom entwickelt haben. Eine

Kombination verschiedener Symptome, wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie kann auf die Entwicklung dieses Syndroms hindeuten. Bei Auftreten dieser Symptome sollte die Behandlung mit dem SSRI und dem serotonergen Arzneimittel sofort abgesetzt werden und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, und von SSRI können vermehrt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Abbruch der Behandlung:

Wenn die Behandlung beendet wird, sind Absetzsymptome häufig, insbesondere bei einem plötzlichen Abbruch der Therapie (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Nebenwirkungen nach Beendigung der Behandlung bei etwa 25% der mit Escitalopram behandelten Patienten und bei 15% der Patienten auf, die Placebo erhielten.

Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren, u. a. Dauer und Dosierung der Therapie sowie Geschwindigkeit der Dosisreduktion, abhängig sein. Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und elektroschockähnlicher 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 stärkerer Intensität auftreten.

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

Im Allgemeinen sind diese Symptome vorübergehend und klingen innerhalb von zwei Wochen ab, obwohl 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 über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, angepasst an die Bedürfnisse des Patienten, zu verringern (siehe ‚Absetzsymptome bei Abbruch der Behandlung‘ in Abschnitt 4.2).

Koronare Herzkrankheit:

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

QT-Verlängerung:

Es wurde festgestellt, dass Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung der QT-Zeit verursacht. Aus der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von QT-Verlängerung und Kammerarrhythmie gemeldet, einschließlich Torsade de pointes, vorwiegend bei weiblichen Patientinnen, mit Hypokaliämie oder mit bereits bestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit nicht lange zurückliegendem akutem Myokardinfarkt oder unkompenzierter Herzinsuffizienz geboten.

Störungen des Elektrolythaushalts wie z. B. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko maligner Arrhythmien und sollten vor Beginn der Behandlung mit Escitalopram behandelt werden.

Bei Behandlung von Patienten mit stabilen Herzerkrankungen sollte vor dem Behandlungsbeginn eine EKG-Untersuchung in Erwägung gezogen werden.

Falls während der Behandlung mit Escitalopram Anzeichen einer Herzarrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgesetzt und eine EKG-Untersuchung durchgeführt werden.

Winkelblockglaukom

SSRI einschließlich Escitalopram können die Pupillengröße beeinträchtigen und zu Mydriasis führen. Diese mydriatische Wirkung kann potenziell den Kammerwinkel verengen, was zu erhöhtem Augeninnendruck und einem Winkelblockglaukom führen kann, insbesondere bei prädisponierten Patienten. Escitalopram sollte daher bei Patienten mit Winkelblockglaukom oder Glaukom in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewandt werden.

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.

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

QT-Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien zur kombinierten Anwendung von Escitalopram und anderen Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern, durchgeführt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine additive Wirkung zwischen Escitalopram und diesen Arzneimitteln besteht. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram mit anderen QT-verlängernden Arzneimitteln, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Antipsychotika (z. B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklischen Antidepressiva, bestimmten antibakteriellen Mitteln (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Malariatherapeutika, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Hydroxyzin, Mizolastin) kontraindiziert.

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 vor kurzem einen SSRI abgesetzt haben und mit einem MAO-Hemmer begonnen haben, wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen trat bei solchen Patienten ein Serotoninsyndrom auf (siehe Abschnitt 4.8).

Escitalopram darf nicht in Kombination mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern angewendet werden. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer, angewendet werden. Eine Behandlung mit nicht selektiven,

irreversiblen MAO-Hemmern darf 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 der Entwicklung eines Serotoninsyndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine derartige Kombination unbedingt notwendig ist, muss mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen und die klinische Überwachung intensiviert werden.

Reversible, nicht selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nicht selektiver MAO-Hemmer und sollte nicht bei mit Escitalopram behandelten Patienten angewendet werden. Falls jedoch eine gleichzeitige Anwendung notwendig ist, sollte diese mit geringstmöglicher Dosierung und unter genauer klinischer Beobachtung erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)

In Kombination mit Selegilin (irreversibler MAO-B-Hemmer) ist wegen der möglichen Entwicklung eines Serotoninsyndroms Vorsicht geboten. Selegilin konnte in Dosen bis zu 10 mg/Tag mit racemischem Citalopram kombiniert werden, ohne dass es zu Nebenwirkungen kam.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich machen:

Serotonerge Arzneimittel

Eine gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln z.B. Opioide (einschließlich Tramadol) und Triptane (einschließlich Sumatriptan) kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen

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

Lithium, Tryptophan

Es liegen Berichte über Wirkungsverstärkungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRI und Lithium oder Tryptophan vor, und daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI mit diesen Arzneimitteln Vorsicht geboten.

Johanniskraut

Bei gleichzeitiger Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, und von SSRI können vermehrt Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Hämorrhagie

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Escitalopram und oralen Antikoagulanzen kann es zu Veränderungen der Blutgerinnung kommen. Daher müssen die Gerinnungsfaktoren bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, bei Beginn oder Beendigung einer Escitalopram-Behandlung

sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) kann zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

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

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie auslösen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie auslösen, ist Vorsicht geboten, da diese Faktoren das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen (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. Auch CYP3A4 und CYP2D6 beeinflussen diesen Metabolismus, aber in geringerem Ausmaß. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint durch CYP2D6 partiell katalysiert zu werden.

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

Die Kombination von Escitalopram mit 400 mg Cimetidin zweimal täglich (mäßig starker allgemeiner Enzymhemmer) führte zu einem moderaten Anstieg (ca. 70%) der Plasmakonzentration von Escitalopram. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Escitalopram mit Cimetidin Vorsicht geboten. 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 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. Unter Umständen ist eine Dosisanpassung gerechtfertigt.

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 gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Angaben zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien wurde Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram Filmtabletten sollten bei schwangeren Frauen nur wenn unbedingt notwendig und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko verabreicht werden.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn Escitalopram Filmtabletten bis in späte Abschnitte der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, verabreicht werden. Ein plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Die folgenden Symptome können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Abschnitten der Schwangerschaft mit SSRI/SNRI behandelt wurde: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krämpfe, Temperaturschwankungen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Unruhe, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf serotonerge Effekte oder das Absetzen zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder bald (<24 Stunden) nach der Geburt.

Epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft, insbesondere in der Spätphase der Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertension des Neugeborenen (PPHN) erhöht. Das beobachtete Risiko belief sich auf 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung kommen dagegen auf 1000 Schwangerschaften 1 bis 2 Fälle von PPHN.

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 Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Menschliche Fallberichte mit bestimmten SSRI haben gezeigt, dass ein Effekt auf die Spermienqualität reversibel ist. Bislang wurden keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität 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 die Möglichkeit hinzuweisen, dass die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für SSRI bekannt sind und entweder aus placebokontrollierten klinischen Studien oder spontanen Berichten aus der Anwendungsbeobachtung auch für Escitalopram gemeldet wurden, sind im Folgenden nach Organklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben stammen aus klinischen Studien und sind nicht placebokorrigiert. Die Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des 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	Gewichtsverlust
	Nicht bekannt	Hyponatriämie, Anorexie ²
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angstzustände, Unruhe, abnorme Träume, Verminderte Libido Frauen: Orgasmusstörungen
	Gelegentlich	Bruxismus, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit
	Selten	Aggression, Depersonalisierung, Halluzinationen
	Nicht bekannt	Manie, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor
	Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope
	Selten	Serotonin-Syndrom
	Nicht bekannt	Dyskinesie, Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, psychomotorische Unruhe/Akathisie ²
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Mydriasis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Bradykardie
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade-de-Pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Sinusitis, Gähnen
	Gelegentlich	Epistaxis
Erkrankungen des	Sehr häufig	Übelkeit

Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Verstopfung, Erbrechen, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektaler Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Ekchymose, Angioödem
Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen	Häufig	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Nicht bekannt	Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz
	Gelegentlich	Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie
	Nicht bekannt	Galaktorrhö Männer: Priapismus postpartale Hämorrhagie ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödem

¹ Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten wurden während oder kurz nach Beendigung der Behandlung mit Escitalopram berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

² Diese Ereignisse wurden für die Arzneimittelklasse der SSRI berichtet.

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

QT-Verlängerung

Aus der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von QT-Verlängerung und Kammerarrhythmie gemeldet, einschließlich Torsade de pointes, vorwiegend bei Patientinnen, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Hrzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Klasseneffekte

Aus epidemiologischen Studien, die vorwiegend mit Patienten im Alter von 50 Jahren und darüber durchgeführt wurden, ist bekannt, dass bei mit SSRI und trizyklischen Antidepressiva behandelten Patienten das Risiko von Knochenfrakturen erhöht ist. Der für dieses Risiko verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Absetzsymptome bei Abbruch der Behandlung:

Das Absetzen von SSRI/SNRI (insbesondere ein plötzliches Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (inklusive Parästhesien und elektroschockähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver 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, bei einigen Patienten können sie aber auch stärker und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Therapie ausschleichend erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2 and 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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität:

Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten, und bei vielen dieser Fälle liegt eine gleichzeitige Überdosierung mit anderen Arzneimitteln vor. In der Mehrzahl der Fälle wurden leichte oder gar keine Symptome berichtet. Von Überdosierungen mit Escitalopram alleine mit tödlichem Ausgang 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, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, betreffen hauptsächlich das zentrale Nervensystem (von Schwindel, Tremor und Unruhe bis zu seltenen Fällen eines Serotoninsyndroms, Krämpfen und Koma), den Magen-Darm-Trakt (Übelkeit/Erbrechen) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, Verlängerung der QT-Strecke und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie).

Behandlung:

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

Im Falle einer Überdosierung wird bei Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz/Bradiarrhythmie, bei Patienten mit QT-verlängernder Begleitmedikation oder bei Patienten mit Stoffwechselstörungen, wie z. B. Leberschädigung, zu einer EKG-Überwachung geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische	Gruppe:	Antidepressiva,	selektive	Serotonin-
Wiederaufnahmehemmer				

ATC-Code: N 06 AB 10

Wirkmechanismus:

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 Serotonintransporters mit einer 1000-fach geringeren Affinität.

Escitalopram weist keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren auf, u. a. 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- und D₂-Rezeptoren, α_1 -, α_2 -, β -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.

Pharmakodynamische Wirkungen:

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

Klinische Wirksamkeit:

Episoden einer Major Depression

In 3 von 4 doppelblinden, placebokontrollierten (8-wöchigen) Kurzzeitstudien erwies sich Escitalopram als wirksam in der Akutbehandlung von Episoden der Major Depression. In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention wurden 274 Patienten, die während einer initialen 8-wöchigen, unverblindeten Behandlungsphase auf 10 oder 20 mg Escitalopram/Tag angesprochen hatten, zur Weiterbehandlung über einen Zeitraum von bis zu 36 Wochen mit Escitalopram in gleicher Dosierung bzw. mit Placebo randomisiert. In dieser Studie verzeichneten die weiterhin mit Escitalopram behandelten Patienten 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 (12-wöchigen) Kurzzeitstudien 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 nachgewiesen.

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 Ansprechrates 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 Escitalopram/Tag wurde in einer 24- bis 76-wöchigen, randomisierten Studie zur Langzeitwirkung an 373 Patienten, die in der initialen, 12-wöchigen, unverblindeten Behandlungsphase auf die Therapie angesprochen hatten, nachgewiesen.

Zwangsstörung

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme [die mittlere maximale Plasmakonzentrationszeit (mittlere T_{max}) beträgt 4 Stunden nach mehrmaliger Verabreichung]. Wie beim racemischen Citalopram ist auch bei Escitalopram eine absolute Bioverfügbarkeit von etwa 80% zu erwarten.

Verteilung:

Das offensichtliche Verteilungsvolumen ($V_{d,\beta}/F$) nach oraler Gabe beträgt etwa 12 bis 26 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt für Escitalopram und seine Hauptmetaboliten 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 bis 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 bis 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 Exposition (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 Exposition um ca. 60% höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Polymorphismus:

Bezüglich CYP2C19 langsame Metabolisierer wiesen zweimal so hohe Plasmakonzentrationen von Escitalopram auf wie schnelle Metabolisierer. Bei bezüglich CYP2D6 langsamen Metabolisierern wurden keine signifikanten Veränderungen der Exposition 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 führten Escitalopram und Citalopram zu Kardiotoxizität (einschließlich Stauungsherzinsuffizienz) 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 3-4mal so groß waren als die Exposition bei klinischer Verwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6-7mal größer als die Exposition bei klinischer Verwendung. Dies hängt möglicherweise mit einem sehr starken Einfluss auf biogene Amine zusammen, d. h. 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 allerdings nicht geklärt. Die klinischen Erfahrungen mit Citalopram und die Ergebnisse aus den klinischen Studien mit Escitalopram lassen nicht darauf schließen, dass diese Ergebnisse mit klinischen Befunden korrelieren.

In einigen Geweben von Ratten wurde nach länger dauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein Ansteigen von Phospholipiden gefunden (z. B. Lunge, Nebenhoden und Leber). Die in Leber und Nebenhoden gefundenen Werte wurden bei einer Exposition beobachtet, die der beim Menschen ähnelt. 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 fetales Gewicht und reversibel verzögerte Knochenbildung) bei der am AUC-Wert gemessenen Exposition beobachtet, die höher war als die Exposition bei klinischer Verwendung. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. In einer prä- und postnatalen Studie war die Überlebensrate in der Laktationsphase bei der am AUC-Wert gemessenen Exposition (die höher war als in klinischen Studien) erniedrigt.

Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Citalopram eine Verringerung des Fertilitäts- und Trächtigkeitsindex, eine Verringerung der Einnistungsraten sowie Spermienanomalien bewirkt,

die weit über denen der menschlichen Exposition liegen. Für Escitalopram liegen zu diesem Aspekt keine Tierdaten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 List der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (PH 101) (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromellose E-5 (E464)
Talkum (E553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettenüberzug:

Hypromellose E-15 (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PE/PVdC-Aluminium-Blisterpackung: 2 Jahre
Aluminium-Aluminium-Blisterpackung und HDPE-Flasche: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die PVC/PE/PVdC-Aluminium-Blisterpackung besteht aus durchsichtigem PVC/PE/PVDC-Film (250/25/90) und einfacher Aluminiumfolie (25 Mikron).

Die Aluminium-Aluminium-Blisterpackung einschließlich Deckfolie besteht aus dicker, matter Harttemperfolie, und die Formfolie ist ein kalt umformbarer, dreifach laminierter Film.

Die HDPE-Flaschenpackung besteht aus einer HDPE-Flasche (40 cm³); diese ist ein rundes, lichtundurchlässiges Behältnis mit großer Öffnung und einem lichtundurchlässigen kindersicherem Deckel aus weißem Polypropylen mit Wattebausch und Induktionsabdichtungsschicht.

Escitalopram Filmtabletten sind in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Blisterpackungen mit:

- 14 Tabletten (1 Blister mit 14 Tabletten)
- 28 Tabletten (2 Blister mit jeweils 14 Tabletten)
- 56 Tabletten (4 Blister mit jeweils 14 Tabletten)

- 98 Tabletten (7 Blister mit jeweils 14 Tabletten)

HDPE-Flaschenpackungen mit 100 Tabletten.

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER (N)

Zul. Nr.: 1-30971

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.01.2012/17.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.