

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Escitalopram Bluefish 5 mg Filmtabletten

Escitalopram Bluefish 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Escitalopram Bluefish 5 mg: Jede Tablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat)

Escitalopram Bluefish 10 mg: Jede Tablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Escitalopram Bluefish 5 mg: Weiße bis weißliche, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, Durchmesser etwa 5.2 mm mit der Prägung 'J' auf der einen und '1' auf der anderen Seite.

Escitalopram Bluefish 10 mg: Weiße bis weißliche, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchrille, ca. 7.9 x 5.4 mm groß mit der Prägung 'J' auf der einen und '2' auf der anderen Seite.

Die 10 mg Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Behandlung von Panikstörung 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 gezeigt.

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 bis 4 Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine mindestens sechsmonatige Behandlung notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern.

Panikstörung 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. 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 zur Sicherung des Therapieerfolges wird 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 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 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 sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (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 sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Anfangsdosierung beträgt 5 mg einmal täglich. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, kann die Dosis auf 10mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

Escitalopram Bluefish 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 Dosis titration ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Langsame Metabolisierer 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 sollte vermieden werden. Wenn die Behandlung mit Escitalopram abgebrochen wird, sollte die Dosis allmählich über mindestens 1 bis 2 Wochen ausschleichend verabreicht werden, um mögliche Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Sollten nicht zu tolerierende Symptome anlässlich einer Dosisreduktion oder bei einem Therapieabbruch festgestellt werden, kann die ursprüngliche Dosierung erneut verordnet werden. Anschließend kann der Arzt die Reduktion der Dosierung langsamer vornehmen.

Art der Anwendung

Escitalopram Bluefish wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

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-Hemmer) ist kontraindiziert aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. (siehe Abschnitt 4.5).

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

Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT Intervall Verlängerung oder vererbten langem QT Syndrom kontraindiziert.

Die Kombination von Escitalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT Intervall 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 SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Escitalopram Bluefish 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 von Kindern und Jugendlichen 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 niedrigere Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Escitalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten Anfälle zum ersten Mal auftreten oder wenn es einen Anstieg der Anfallshäufigkeit (bei Patienten mit einer früheren Diagnose der Epilepsie) gibt. Die Gabe von SSRIs bei Patienten mit instabiler Epilepsie sollte vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden.

Manie

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

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Kontrolle der Zuckerwerte (Hypo- oder Hyperglykämie) verändern. Es ist möglich, dass die Insulindosis bzw. die Dosis oraler Antidiabetika angepasst werden muss.

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 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. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram Bluefish verschrieben wird, können ebenso 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 sollen 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 von Selbstmordgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht 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 SSRIs/SNRIs wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, was durch eine subjektiv unangenehme oder belastende Ruhelosigkeit und Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft einhergeht mit der Unfähigkeit, 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

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

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über pathologische Hautblutungen wie z.B. Ekchymosen und Purpura unter SSRI-Therapie vor. SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit SSRIs orale Antikoagulantien, Arzneimittel die bekanntermaßen die Thrombozytentätigkeit beeinträchtigen (dies sind z.B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), Ticlopidin und Dipyridamol) einnehmen, und bei Patienten mit bekannten Blutgerinnungsstörungen.

Elektrokrampftherapie

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

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonergem Effekt, wie Sumatriptan, andere Triptane, Tramadol oder Tryptophan.

Es sind seltene Fälle von Patienten berichtet worden, die bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und serotonerg wirkenden Arzneimitteln ein Serotonin-Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, entwickelten. 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.

Buprenorphin

Die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram und Buprenorphin kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine begleitende Behandlung mit Buprenorphin klinisch gerechtfertigt ist, ist eine sorgfältige Beobachtung des Patienten ratsam, insbesondere während des Behandlungsbeginns und bei Dosiserhöhungen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Verwendung von Johanniskrautprodukten (*Hypericum perforatum*) und SSRIs kann zu einem Ansteigen der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Sexuelle Funktionsstörung

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

Absetzsymptome bei Therapieabbruch

Wenn die Behandlung beendet wird, 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 von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren einschließlich der Dauer und der Dosierung der Therapie sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein. Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und elektrochock-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 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 Therapie-Abbruch“, Abschnitt 4.2).

Koronare Herzerkrankung

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

Verlängerung des QT Intervalls

Bei Escitalopram wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT Intervalls gefunden. Es wurden Fälle von QT Intervall Verlängerungen und ventrikulärer Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes, während der Postmarketing Periode berichtet, vor allem bei weiblichen Patienten mit Hypokalämie oder mit vorbestehender QT Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

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

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

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

Wenn während der Behandlung mit Escitalopram kardiale Arrhythmien auftreten sollte die Behandlung beendet werden und ein EKG sollte durchgeführt werden.

Engwinkelglaukom

SSRIs, inklusive Escitalopram können eine Wirkung auf die Pupillengröße haben, die in Mydriasis resultiert. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen, was in erhöhtem intraokulärem Druck und Engwinkelglaukom resultiert, vor allem bei prädisponierten Patienten. Daher sollte Escitalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Glaukom in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Escitalopram Bluefish enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. 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 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 entwickelten die Patienten ein Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Die Kombination von Escitalopram mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern ist kontraindiziert. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer, angewendet werden. Eine Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern darf erst 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 Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine derartige Kombination unbedingt notwendig ist, muss mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und der Patient klinisch sehr genau überwacht werden.

Reversible, nicht selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nicht selektiver MAO-Hemmer und sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die mit Escitalopram behandelt werden. Falls jedoch eine gleichzeitige Anwendung notwendig ist, sollte eine Anwendung nur der geringsten notwendigen 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 Serotonin-Syndroms Vorsicht geboten. Selegilin in Dosen bis zu 10 mg/Tag konnte mit racemischem Citalopram ohne Nebenwirkungen kombiniert werden.

QT Intervall Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien zwischen Escitalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT Intervall verlängern durchgeführt. Eine verstärkende Wirkung von Escitalopram und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Escitalopram mit Arzneimitteln die das QT Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (zum Beispiel Phenothiazin Derivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, spezielle antimikrobielle Substanzen (Sparfloxazin, Moxifloxazin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalaria Behandlung vor allem mit Halofantrin), spezielle Antihistamine (Astemizol, Mizolastin) etc, kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:

Serotonerge Arzneimittel

Eine gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln (z.B. Tramadol, Sumatriptan und andere Triptane) kann zu einem Serotonin-Syndrom führen.

Escitalopram muss bei gleichzeitiger Verabreichung von Buprenorphin mit Vorsicht eingesetzt werden, da das Risiko eines Serotonin-Syndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

SSRIs können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen, Vorsicht geboten (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 Verwendung von Johanniskrautprodukten (*Hypericum perforatum*) und SSRIs kann zu einem Ansteigen der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Blutgerinnung

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Escitalopram und oralen Antikoagulantien kann es zu Veränderungen der Blutgerinnung kommen. Daher müssen die Gerinnungsfaktoren bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, bei Beginn oder Beendigung einer Escitalopram-Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) können Blutungs-Tendenzen erhöhen (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 Hypokaliämie/Hypomagnesiämie hervorrufen, da Bedingungen das Risiko von malignen 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. CYP3A4 und CYP2D6 nehmen, wenn auch in geringerem Ausmaß, auch Einfluss auf diesen Metabolismus. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint durch CYP2D6 partiell katalysiert zu werden.

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

Die Kombination von Escitalopram mit 2x täglich 400mg Cimetidin (mäßig starker allgemeiner Enzymhemmer) führte zu einem moderaten Anstieg (ca. 70%) der Plasmakonzentration von Escitalopram. Vorsicht ist angebracht, 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 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 sollte in Betracht gezogen werden.

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 zu einer Verwendung während der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ciprallex sollte bei schwangeren Frauen nur wenn unbedingt notwendig und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko verabreicht werden.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn Ciprallex bis in späte Abschnitte der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, verabreicht wird. Plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

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, 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 lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen 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 reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität von 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 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 nehmen bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit normalerweise ab.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und entweder aus plazebo-kontrollierten klinischen Studien oder spontanen Berichte nach der Markteinführung auch für Escitalopram berichtet wurden, sind im Folgenden nach Organklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

Die Häufigkeiten wurden aus klinischen Studien übernommen; sie sind nicht plazebo-korrigiert. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombocytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter oder gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Gewichtsabnahme
	Nicht bekannt	Hyponatriämie, Anorexie ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume verringerte Libido Frauen: Anorgasmie
	Gelegentlich	Nächtliches Zähneknirschen, Unruhe, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit
	Selten	Aggression, Depersonalisation Halluzinationen
	Nicht bekannt	Manie, Suizidgedanken, Suizidverhalten ²
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	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	Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm, ventrikuläre Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Häufig	Sinusitis, Gähnen
	Gelegentlich	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhoe, 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 Männer: Priapismus postpartale Hämorrhagie*;
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme

¹Diese Ereignisse wurden für die therapeutische Klasse der SSRIs berichtet.

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

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

QT-Intervall Verlängerung

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

Klasseneffekte

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die SSRIs oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzsymptome bei Therapieabbruch

Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere plötzliches Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (inklusive Parästhesien und elektroshock-ähnlicher 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 und 4.4).

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen, nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen/Risiko – Verhältnisses des Arzneimittels. Vertreter der Gesundheitsberufe werden gebeten, jede vermutete Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)

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 anderer Arzneimittel. 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 einher mit Überdosierungen von Begleitmedikationen. Dosierungen zwischen 400 mg und 800 mg Escitalopram alleine wurden ohne schwerwiegende Symptome vertragen.

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, sind hauptsächlich solche, die das zentrale Nervensystem (von 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, QT- Intervall Verlängerung und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie) betreffen.

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 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, zum Beispiel Leberfunktionsstörungen ist ein EKG angeraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressivum, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N 06 AB 10

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 1000-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 and 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, plazebokontrollierten EKG-Studie an gesunden Probanden betrug die Veränderung vom Ausgangswert des QTc (Fridericia-Korrektur) 4,3 msec (90% KI: 2,2; 6,4) bei 10mg/Tag und 10,7 msec (90% KI: 8,6; 12,8) bei der übertherapeutischen Dosierung von 30mg/Tag (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Episoden einer Major Depression

In 3 von 4 doppelblinden, plazebokontrollierten 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 Plazebo, 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 Plazebo 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 plazebokontrollierten Studien wirksam.

Gepoolte Daten aus drei Studien mit ähnlichem Studiendesign, in denen 421 Patienten unter Escitalopram und 419 Patienten unter Plazebo einbezogen wurden, ergaben eine Responserate von 47,5% der Patienten unter Escitalopram und 28,9% der Patienten unter Plazebo, sowie eine Remission bei 37,1% der Escitalopram- und 20,8% der Plazebopatienten. 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, placebokontrollierte Studienphase eingeschlossen wurden.

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 beim racemischen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit etwa 80 % zu erwarten.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen ($V_{d,B}/F$) 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 3–4mal so groß waren, wie bei klinischer Verwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6–7mal 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 klinische 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 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, 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) bei Exposition, gemessen am AUC-Wert, beobachtet, 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 Exposition gemessen am AUC-Wert, der höher war als in klinischen Studien, erniedrigt.

Tierstudien haben gezeigt, dass es bei Dosen von Escitalopram, die weitaus größer waren als die beim Menschen, zu einer Verminderung der Fruchtbarkeits- und Schwangerschaftsindizes, weniger Einnistungen und abnormalen Spermien kam.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei)
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Titandioxid (E171)
Hypromellose
Macrogol 400 (E1521)
Polysorbat 80 (E433)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unterhalb von 30°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Durchsichtiger Blisterpackung (PVC/PE/PVdC/Aluminium):

5 mg und 10 mg: 14, 28, 56 und 98 Tabletten

HDPE Flasche:

5 mg: 100 Tabletten
10 mg: 200 Tabletten

Einzeldosis-Packungen, Durchsichtige Blisterpackung (PVC/PE/PVdC/Aluminium):

5 mg und 10 mg: 28x1 Tablette

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
113 30 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Escitalopram Bluefish 5 mg Filmtabletten: Z.Nr.: 135431

Escitalopram Bluefish 10 mg Filmtabletten: Z.Nr.: 135432

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Februar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Oktober 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.