Escitalopram Arcana 10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Escitalopram Arcana 5 mg - Filmtabletten: runde, weiße Filmtabletten mit der Markierung "EC 5" auf einer Seite und "G" auf der anderen Seite.

Escitalopram Arcana 10 mg - Filmtabletten: längliche, weiße Filmtabletten mit Bruchlinie und der Markierung "EC|10" auf einer Seite und "G" auf der anderen Seite. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Escitalopram Arcana 15 mg - Filmtabletten: längliche, weiße Filmtabletten mit Bruchlinie und der Markierung "EC|15" auf einer Seite und "G" auf der anderen Seite. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Escitalopram Arcana 20 mg - Filmtabletten: längliche, weiße Filmtabletten mit Bruchlinie und der Markierung "EC|20" auf einer Seite und "G" auf der anderen Seite. Die 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 Angstörung.
- 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 Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Bis zum Ansprechen auf die Behandlung sind in der Regel 2 - 4 Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine Behandlung über mindestens 6 Monate 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 20mg/Tag erhöht werden.

Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 3 Monaten erreicht. Die Behandlung dauert mehrere Monate.

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 schrittweise auf 5 mg erniedrigt oder bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Die soziale Angststörung ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf, es wird eine Langzeitbehandlung über 12 Wochen zur Sicherung des Therapieerfolges empfohlen. Eine Langzeitbehandlung wurde an Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, über 6 Monate untersucht und kann je nach Patient zur Rückfallvermeidung ins Auge gefasst werden. Der Behandlungserfolg 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 Anfangsdosis ist 5 mg einmal pro Tag. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche:

Escitalopram sollte zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

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

Langsame Metabolisierer von CYP2C19:

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

Absetzsymptome bei Therapieabbruch:

Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Wenn die Behandlung mit Escitalopram abgebrochen wird, sollte die Dosis allmählich über mindestens 1 – 2 Wochen schrittweise verringert werden, um mögliche Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitte 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 wird einmal täglich angewendet und kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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-Hemmer) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. kontraindiziert (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 aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“ kontraindiziert.
- Escitalopram ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, 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 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 suizi-

daler 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, ist der SSRI 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 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. 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 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.

Johanniskraut:

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

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 elektroschock-ähnliche Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive 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 2 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 Therapieabbruch“, Abschnitt 4.2).

Koronare Herzerkrankung:

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

QT-Intervall-Verlängerung:

Es wurde festgestellt, dass Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursacht. Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes wurden während der Post-Marketing-Phase vorwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie, Patienten mit bereits bestehenden QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit kürzlich akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und sind vor dem Beginn einer Behandlung mit Escitalopram zu korrigieren.

Wenn Patienten mit stabiler Herzerkrankung behandelt werden, ist vor Beginn der Behandlung eine EKG-Untersuchung durchzuführen.

Wenn Symptome einer kardialen Arrhythmie während der Behandlung mit Escitalopram auftreten, ist die Behandlung abzubrechen und ein EKG zu erstellen.

Lactose:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Engwinkelglaukom:

SSRIs einschließlich Escitalopram können einen Einfluss auf die Pupillengröße haben, was zu Mydriasis führt. Dieser Effekt kann möglicherweise zu einer Einengung des Augenwinkels zu führen, wodurch es zu erhöhtem Augeninnendruck und Engwinkelglaukom kommen kann, insbesondere bei prädisponierten Patienten. Escitalopram sollte daher bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit

Glaukom in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

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).

Escitalopram darf nicht in Kombination mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-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 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-A-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 razemischem Citalopram ohne Nebenwirkungen kombiniert werden.

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien über die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Ein verstärkender Effekt dieser Arzneimittel auf Escitalopram kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (z.B. Phenotiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antibiotika (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Anti-Malaria-Behandlung - vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (z.B. 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.

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 nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kann Blutungstendenzen 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 induzieren können

Vorischt ist angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren können, da dadurch das Risiko für maligne 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 einmal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19 Hemmer) führte zu einem moderaten Anstieg (ca. 50%) der Plasmakonzentration von Escitalopram.

Gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram und zweimal täglich 400 mg Cimetidin (mittelstarker allgemeiner Enzyminhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ungefähr 70%) der Plasmakonzentration von Escitalopram. Bei der Verabreichung von Escitalopram in Kombination mit Cimetidin ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C19 Hemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Aufgrund der beobachteten Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Behandlung kann eine Reduzierung der Dosis von Escitalopram notwendig sein.

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 Verdoppelung 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. In Reproduktionsstudien an Ratten, die mit Escitalopram durchgeführt wurden, wurden embryofetotoxische Effekte, aber kein Ansteigen der Missbildungsrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Escitalopram sollte bei schwangeren Frauen nur wenn unbedingt notwendig und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen/Risiko verabreicht werden.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn Escitalopram 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 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.

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 beein-

trächtigen 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, sie nehmen bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit normalerweise ab.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und entweder aus Placebo-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 Placebo-korrigiert. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion		
Endokrine Erkrankungen						Inadäquate AD – Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme			Hyponatriämie, Anorexie[2]
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume Frauen und Männer: verrringerte Libido Frauen: Anorgasmie	Nächtliches Zähneknirschen, Unruhe, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen		Manie, Suizidgedanke Suizidverhalten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope	Serotonin-Syndrom		Dyskinesien, Bewegungsstörungen, Krämpfe, psychomotorische Unruhe/ Akathisie[2]
Augenerkrankungen			Mydriasis, Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzerkrankungen			Tachykardie	Bradykardie		Verlängertes

						Q im Elektrokardiogramm, ventrikuläre Arrhythmie inklusive Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen						Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums		Sinusitis, Gähnen	Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)			
Leber- und Gallenerkrankungen						Hepatitis, anormaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes		Vermehrtes Schwitzen	Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz			Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie				
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege						Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz	Frauen: Metrorhagie, Menorrhagie			Galaktorrhö Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Fieber	Ödeme			

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

[2] Diese Ereignisse wurden für die therapeutische Klasse der SSRIs berichtet.

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 selektive SSRIs oder trizyklische Antidepressiva 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 elektroschockähnliche Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive Träume), Unruhe oder Angstgefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhö, 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).

QT-Verlängerung

Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes wurden während der Post-Marketing-Phase vorwiegend bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie, Patienten mit bereits bestehenden QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-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-Verlängerung und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie) betreffen.

Gegenmaßnahmen: Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Atemwege sollten freigehalten werden, auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist zu achten. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sollten in Betracht gezogen werden. Die Magenspülung sollte nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden symptomorientierten Maßnahmen wird empfohlen.
Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz/ Bradyarrhythmien, bei Patienten mit Begleitmedikation, die das QT-Intervall verlängert oder bei Patienten mit verändertem Stoffwechsel z.B. Leberfunktionsstörungen ist eine EKG-Überwachung im Falle einer Überdosierung ratsam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.
ATC-Code: N06AB10.

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 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-HT1A-, 5-HT2-, DA D1- und D2-Rezeptoren sowie α1-, α2-, β-Adrenorezeptoren, Histamin H1-Rezeptoren, cholinergen Rezeptoren vom Muskarin-Typ, Benzodiazepin- und Opioid-Rezeptoren.
Die Hemmung der Wiederaufnahme von 5-HT ist der einzige mögliche Wirkmechanismus, der die pharmakologischen und klinischen Wirkungen von Escitalopram erklärt.
In einer placebo-kontrollierten Doppel-Blind-EKG-Studie mit gesunden Probanden war die Veränderung des Ausgangswerts des QTc (Fridericia-Korrektur) 4,3 msec (90% CI 2,2; 6,4) bei einer Tagesdosis von 10 mg und 10,7 msec (90% CI 8,6; 12,8) bei der supratherapeutischen Tagesdosis von 30 mg (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

Klinische Wirksamkeit

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

signifikant längere Zeit bis zu einem Rückfall für die folgenden 36 Wochen verglichen mit denen, die Placebo erhielten.
Soziale Angststörung: Escitalopram war bei sozialer Angststörung sowohl in 3 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, Placebo-kontrollierte 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 razemischen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit etwa 80% zu erwarten.
Verteilung: Das apparente Verteilungsvolumen ($V_{d,\ ß}/F$) 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 ($t_{1/2ß}$) 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.
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 ca. 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 razemischem 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 2-mal 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 – 4-mal so groß waren, wie bei klinischer Verwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6 - 7-mal größer als bei klinischer Verwendung. Das hängt möglicherweise mit einem sehr starken Einfluss auf biogene Amine zusammen, sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen, was zu hämodynamischen Wirkungen (Verringerung des koronaren Flusses) und Ischämie führt. Die genaue Ursache für die Kardiotoxizität bei Ratten ist jedenfalls nicht geklärt. Die 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 (Phospholipidose) 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 Citalopram, die weitaus größer waren als die beim Menschen, zu einer Verminderung der Fruchtbarkeits- und Schwangerschaftsindizes, weniger Einnistungen und abnormalen Spermien kam. Für Escitalopram sind in Bezug auf diesen Aspekt keine Daten aus Tierstudien verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat.

Tablettenüberzug:

Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)
Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren.
PP-Tablettenbehältnis: Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen im Umkarton: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 100, 180, 200 Tabletten.

Opake PVC/PVdC/Aluminium perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen im Umkarton: 28 x 1 Tabletten (nicht für die 5 mg – Filmtabletten).

PP-Tablettenbehältnis: 49, 100, 200, 250, 500 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Arcana Arzneimittel GmbH, A-1140 Wien

8. Zulassungsnummer

1–28611

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. September 2009.

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.