Pramulex 15 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 15 mg Escitalopram (als Oxalat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Pramulex 5 mg: Runde, weiße Filmtablette.
Pramulex 10 mg: Ovale (ca. 8 x 5,5 mm), weiße Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Pramulex 15 mg: Ovale (ca. 10,3 x 5,5 mm), weiße Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Pramulex 20 mg: Ovale (ca. 11,5 x 7 mm), weiße Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Die 10, 15 und 20 mg-Filmtabletten 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.

Pramulex wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Sicherheit von Dosierungen über 20 mg ist nicht nachgewiesen.
Episoden einer Major Depression
Die übliche Dosierung beträgt 10 mg einmal täglich. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
Üblicherweise sind 2 bis 4 Wochen nötig, um ein antidepressives Ansprechen zu erreichen. Nachdem die Symptome abgeklungen sind, ist zur Absicherung des Ansprechens eine Behandlung über mindestens 6 Monate nötig.
Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie
Während der ersten Woche wird eine Initialdosis von 5 mg empfohlen, bevor die Dosis auf 10 mg täglich erhöht wird. Die Dosis kann auf maximal 20 mg täglich weiter erhöht werden, abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten.
Die maximale Wirksamkeit wird nach ungefähr 3 Monaten erreicht. Die Behandlung dauert einige Monate.
Soziale Angststörung
Die übliche Dosierung beträgt 10 mg einmal täglich. Üblicherweise sind 2 bis 4 Wochen nötig, um eine Besserung der Symptome zu erreichen. In der Folge kann die Dosierung, abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, auf 5 mg gesenkt oder auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
Die soziale Angststörung ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf, und eine Behandlung über 12 Wochen wird empfohlen, um das Ansprechen abzusichern. Eine Langzeitbehandlung bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, wurde über 6 Monate beobachtet und kann in Einzelfällen zur Vermeidung von Rückfällen in Betracht gezogen werden; der Behandlungserfolg sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Soziale Angststörung ist die klar definierte, diagnostische Terminologie einer spezifischen Störung, die nicht mit übertriebener Schüchternheit verwechselt werden darf. Eine Pharmakotherapie ist nur dann angezeigt, wenn sich die Störung beträchtlich auf berufliche und soziale Aktivitäten auswirkt.
Die Einordnung dieser Behandlung im Vergleich zur kognitiven Verhaltenstherapie wurde nicht beurteilt. Die Pharmakotherapie ist ein Teil einer gesamttherapeutischen Strategie.
Generalisierte Angststörung
Die Dosis zur 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 sollte in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).
Zwangsstörung
Die Initialdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Abhängig vom individuellen Ansprechen des 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 beschwerdefrei sind.

Behandlungserfolg und Dosierung sind in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (siehe Abschnitt 5.1).

Spezielle Patientengruppen

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 Pramulex gegen soziale Angststörung wurde bei älteren Patienten nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche (<18 Jahre)

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit gering bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark verminderter Nierenfunktion (CL_{CR} unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit gering bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Initialdosis von 5 mg über die ersten 2 Wochen der Behandlung empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. Vorsicht sowie besonders gewissenhafte Dosistitration ist bei Patienten mit stark verminderter Leberfunktion angeraten (siehe Abschnitt 5.2).

Langsame Metabolisierer bezüglich CYP2C19

Für Patienten, die zur Gruppe der langsamen Metabolisierer bezüglich CYP2C19 gehören, wird eine Initialdosis von 5 mg täglich während der ersten 2 Wochen der Behandlung empfohlen.

Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome, die bei Behandlungsabbruch beobachtet wurden

Ein abruptes Absetzen sollte vermieden werden. Soll die Behandlung mit Escitalopram beendet werden, ist die Dosis schrittweise über eine Zeitspanne von mindestens 1 bis 2 Wochen zu reduzieren, um das Risiko für Absetzsymptome zu vermindern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn nach Dosisreduktion oder bei Behandlungsende untragbare Symptome auftreten, sollte das Fortsetzen mit der zuvor verordneten Dosis in Betracht gezogen werden. Danach kann der Arzt mit der Dosisreduktion fortfahren, allerdings in kleineren Schritten.

Art der Anwendung

Pramulex wird als tägliche Einmaldosis angewendet und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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 vererbtem langem QT-Syndrom“ kontraindiziert.

Die Kombination von Escitalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise 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).

Kinder und Jugendliche

Pramulex soll 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 Plazebo behandelt wurden. Sollte aufgrund von klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

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 soll 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 Pramulex 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 plazebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Plazebo.
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 einer 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, anderen Triptanen, 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 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, die mit Escitalopram behandelt wurden, und bei 15% der Patienten, die Plazebo erhielten, auf.
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-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 bis 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, die bei Behandlungsabbruch beobachtet wurden“, Abschnitt 4.2).
Koronare Herzerkrankung:
Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.3).
QT-Intervall-Verlängerung
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 Post-Marketing-Periode berichtet, vor allem bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie 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 Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sollten vor Behandlungsbeginn mit Escitalopram korrigiert werden.
Wenn Patienten mit stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, soll vor Behandlungsbeginn ein EKG in Betracht gezogen werden.
Wenn während der Behandlung mit Escitalopram kardiale Arrhythmien auftreten, soll die Behandlung beendet und ein EKG durchgeführt werden.
Engwinkelglaukom
SSRIs einschließlich Escitalopram können die Pupillengröße beeinflussen und somit Mydriasis verursachen. Diese pupillenerweiternde Wirkung kann den Augenwinkel verengen, was insbesondere bei prädisponierten Patienten zu einer Erhöhung des intraokulären Drucks und zu Engwinkelglaukom führt. Escitalopram sollte deshalb nur mit Vorsicht bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese verabreicht 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 Monoaminoxidase-Hemmern angewendet werden. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer, angewendet werden. Eine Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern darf 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 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 mit 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 mit 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 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 und antimikrobielle Substanzen (z.B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Anti-Malaria-Behandlung – vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (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 nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) kann 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 eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/ Hypomagnesiämie verursachen, ist Vorsicht geboten, da dadurch das Risiko für maligne Arrhythmien erhöht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

Der Metabolismus von Escitalopram wird in erster Linie von CYP2C19 bestimmt. CYP3A4 und CYP2D6 nehmen, wenn auch in geringerem Ausmaß, 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 1-mal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Hemmer) führte zu einem moderaten Anstieg (ca. 50%) der Plasmakonzentration von Escitalopram.

Die Kombination von Escitalopram mit 2-mal täglich 400 mg Cimetidin (mäßig starker allgemeiner Enzyminhibitor) führte zu einem moderaten Anstieg (ungefähr 70%) der Plasmakonzentration von Escitalopram. 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 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.

In Reproduktionsstudien an Ratten, die mit Escitalopram durchgeführt worden waren, wurden embryofetotoxische Effekte, aber kein Ansteigen der Missbildungsrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Pramulex soll bei schwangeren Frauen nur wenn unbedingt notwendig und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko verabreicht werden.

Neugeborene sollen überwacht werden, wenn Pramulex bis in späte Abschnitte der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, verabreicht wird. Plötzliches Absetzen soll 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, gestörter Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), 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.

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.
Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und entweder aus plazebokontrollierten klinischen Studien oder spontanen Berichten 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:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage abschätzbar

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 Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
Gelegentlich	Gewichtsabnahme
Nicht bekannt	Hyponatriämie, Anorexia[2]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume Frauen und Männer: verringerte Libido Frauen: Anorgasmie
Gelegentlich	Nächtliches Zähneknirschen, Unruhe, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit
Selten	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen
Nicht bekannt	Manie, Suizidgedanken, Suzidverhalten[1]
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor
Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope
Selten	Serotonin Syndrom
Nicht bekannt	Dyskinesien, Bewegungsstörungen, Krämpfe, psychomotorische Unruhe/Akathisie[2]
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Mydriasis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus

Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Tachykardie
Selten	Bradykardie
Nicht bekannt	QT-Verlängerungen, Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Häufig	Sinusitis, Gähnen
Gelegentlich	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis, anormaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Vermehrtes Schwitzen
Gelegentlich	Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz
Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	
Nicht bekannt	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz
Gelegentlich	Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie
Nicht bekannt	Galaktorrhö Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit, Fieber
Gelegentlich	Ödeme

[1] Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Escitalopram-Therapie oder kurz nach deren Absetzen 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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzsymptome bei Therapieabbruch

Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere plötzliches Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (inklusive Parästhesien und Elektroschock-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 sein und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Therapie ausschleichend erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

QT-Intervall-Verlängerung

Fälle von QT-Verlängerungen und ventrikulären Arhythmien inklusive Torsade de pointes wurden seit der Markteinführung berichtet, überwiegend bei weiblichen Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT-Intervall-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (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 nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Toxizität
Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen 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.
Therapie
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Luftwege sollen freigehalten werden, auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist zu achten. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle soll in Betracht gezogen werden. Die Magenspülung soll nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Empfohlen wird die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden Symptom- orientierten Maßnahmen.
Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern, 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-Wiederaufnahme-Hemmer.
ATC-Code: N06AB10.
Wirkmechanismus
Escitalopram ist ein selektiver Hemmstoff der Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahme mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet außerdem, mit einer 1000-fach geringeren Affinität, an eine allosterische Bindungsstelle des Serotonin-Transporters.
Escitalopram hat keine oder geringe Affinität für eine Reihe von Rezeptoren, einschließlich 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1- und D_2-Rezeptoren, α_1-, α_2-, ß-Adrenozeptoren, histaminerge H_1-, muscarinische cholinerge, Benzodiazepin- und Opioid-Rezeptoren.
Die Hemmung der 5-HT-Wiederaufnahme ist der einzige wahrscheinliche Wirkmechanismus, der die pharmakologischen und klinischen Wirkungen von Escitalopram erklärt.
Pharmakodynamische Wirkungen
In einer plazebokontrollierten 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 Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Episoden einer Major Depression
Die Wirksamkeit von Escitalopram in der akuten Behandlung von Episoden einer Major Depression wurde in drei von vier doppelblinden, plazebokontrollierten Kurzzeit-Studien (8 Wochen) nachgewiesen. In einer Langzeitstudie zur Rückfallsvermeidung wurden 274 Patienten, welche während einer initialen 8-wöchigen offenen Behandlungsphase auf Escitalopram 10 oder 20 mg angesprochen hatten, randomisiert der Weiterbehandlung für bis zu 36 Wochen mit Escitalopram in derselben Dosierung oder Plazebo zugeordnet. In dieser Studie war die Zeit bis zum Rückfall bei

Patienten, die durchgehend Escitalopram erhalten hatten, während der anschließenden 36 Wochen signifikant länger als bei jenen, die Plazebo erhalten hatten.

Soziale Angststörung

Escitalopram war sowohl in drei 12-wöchigen Kurzzeit-Studien als auch bei Patienten wirksam, die während einer 6-monatigen Studie zur Rückfallsvermeidung bei sozialer Angststörung auf die Behandlung angesprochen hatten. In einer 24-wöchigen Dosisfindungsstudie wurde die Wirksamkeit von 5, 10 und 20 mg Escitalopram nachgewiesen.

In den gesammelten Daten aus drei Studien mit ähnlichem Design an 421 mit Escitalopram behandelten Patienten und 419 mit Plazebo behandelten Patienten haben 47,5% bzw. 28,9% auf die Behandlung angesprochen, und bei 37,1% bzw. 20,8% wurde eine Verbesserung erzielt. Ein anhaltender Effekt konnte ab der ersten Woche beobachtet werden.

Die anhaltende Wirksamkeit von Escitalopram 20 mg pro Tag wurde in einer 24- bis 76-wöchigen randomisierten Wirksamkeits-Erhaltungsstudie mit 373 Patienten gezeigt, welche während der initialen 12-wöchigen offenen Behandlung auf Escitalopram angesprochen hatten.

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 unterschieden sich 20 mg Escitalopram/Tag auf dem Y-BOCS-Gesamtergebnis nach 12 Wochen von Plazebo. Nach 24 Wochen waren sowohl 10 als auch 20 mg Escitalopram pro Tag im Vergleich zu Plazebo überlegen.

Die Rückfallsvermeidung wurde für 10 und 20 mg Escitalopram pro Tag bei Patienten gezeigt, die zuvor in einem 16-wöchigen offenen Zeitraum auf Escitalopram angesprochen hatten und danach an einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase teilnahmen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer plazebokontrollierten 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption ist beinahe vollständig und unabhängig von Nahrung. (Die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (durchschnittliche T_{max}) beträgt nach wiederholter Verabreichung 4 Stunden). Wie auch bei racemischem Citalopram ist für Escitalopram eine absolute Bioverfügbarkeit von ungefähr 80% zu erwarten.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen ($V_{d,ß}/F$) nach oraler Gabe beträgt etwa 12 bis 26 L/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt für Escitalopram und seine Hauptmetaboliten bei unter 80%.

Biotransformation

Escitalopram wird in der Leber zu den demethylierten und didemethylierten Metaboliten abgebaut. Beide sind pharmakologisch aktiv. Alternativ kann auch der Stickstoff oxidiert werden und so einen N-Oxid-Metaboliten bilden. Sowohl Muttersubstanz als auch Metaboliten werden teilweise als Glucuronide ausgeschieden. Nach wiederholter Gabe beträgt die durchschnittliche Konzentration der Demethyl- und Didemethyl-Metaboliten üblicherweise 28 bis 31% bzw. <5% der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von Escitalopram zum demethylierten Metaboliten wird hauptsächlich über CYP2C19 vermittelt. Eine Beteiligung der Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 ist ebenfalls möglich.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) nach wiederholter Gabe liegt bei etwa 30 Stunden, und die orale Plasmaclearance (CL_{oral}) liegt bei etwa 0,6 l/min. Die Hauptmetaboliten haben eine deutlich längere Halbwertszeit. Es wird angenommen, dass Escitalopram und seine Hauptmetaboliten sowohl über den hepatischen (metabolischen) als auch den renalen Weg ausgeschieden werden, wobei der Hauptanteil der Dosis als Metaboliten im Urin ausgeschieden wird.

Linearität
Die Pharmakokinetik ist linear. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach etwa 1 Woche erreicht. Durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen von 50 nmol/l (Bereich 20 bis 125 nmol/l) werden bei einer täglichen Dosierung von 10 mg erreicht.
Ältere Patienten (>65 Jahre)
Es scheint, als würde Escitalopram bei älteren Patienten langsamer ausgeschieden werden als bei jüngeren Patienten. Die systemische Exposition (AUC) ist um ungefähr 50% höher bei älteren im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.2).
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Kriterien A und B) war die Halbwertszeit von Escitalopram ungefähr zweimal so lang und die Exposition war etwa 60% höher als bei Probanden mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Mit racemischem Citalopram wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{CR} 10 bis 53 ml/min) eine längere Halbwertszeit und ein schwacher Anstieg der Exposition beobachtet. Die Plasmakonzentrationen der Metaboliten wurden nicht untersucht, sie können aber erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).
Polymorphismus
Es wurde beobachtet, dass langsame Metabolisierer hinsichtlich CYP2C19 zweimal so hohe Plasmakonzentrationen von Escitalopram aufweisen wie schnelle Metabolisierer. Betreffend die Exposition wurde keine signifikante Veränderung bei langsamen Metabolisierern hinsichtlich CYP2C19 beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Es wurde keine komplette Serie von präklinischen Studien mit Escitalopram durchgeführt, da die an Ratten mit Escitalopram und Citalopram durchgeführten Bridging-Studien ein ähnliches Profil gezeigt haben. Daher können sämtliche Informationen von Citalopram auf Escitalopram übertragen werden.
In vergleichenden toxikologischen Studien an Ratten haben Escitalopram und Citalopram nach der Behandlung über einige Wochen mit allgemein toxischen Dosierungen kardiale Toxizität, einschließlich Herzinsuffizienz, gezeigt. Die Kardiotoxizität schien eher mit den Plasmaspitzenkonzentrationen zu korrelieren als mit der systemischen Exposition (AUC).
Plasmaspitzenkonzentrationen auf Null-Effekt-Niveau waren höher (8-fach) als die bei klinischer Anwendung erzielten, während die AUC von Escitalopram nur 3- bis 4-mal höher als die Exposition bei klinischer Anwendung war. Für Citalopram waren die AUC-Werte des S-Enantiomers 6- bis 7-mal höher als die Exposition bei klinischer Anwendung. Die Befunde sind wahrscheinlich auf einen gesteigerten Einfluss auf biogene Amine zurückzuführen, das heißt sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen, was zu hämodynamischen Effekten (Verminderung des koronaren Blutflusses) und Ischämie führt. Dennoch ist der genaue Mechanismus der Kardiotoxizität bei Ratten unklar. Die klinische Erfahrung mit Citalopram und die Erfahrung mit Escitalopram in klinischen Studien weisen nicht auf eine klinische Korrelation mit diesen Befunden hin.
Bei Ratten wurde nach der Behandlung mit Escitalopram und Citalopram über längere Zeit ein erhöhter Gehalt an Phospholipiden in einigen Geweben beobachtet, wie z.B. in der Lunge, den Nebenhoden und der Leber. Die Befunde in den Nebenhoden und in der Leber wurden bei Expositionen beobachtet, die vergleichbar zum Menschen sind. Nach Absetzen der Behandlung ist dieser Effekt reversibel. In Verbindung mit zahlreichen kationischen amphiphilien Arzneimitteln wurde eine Akkumulierung von Phospholipiden (Phospholipidose) bei Tieren beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob dieses Phänomen für den Menschen relevant ist.
In der Studie zur Entwicklungstoxizität bei Ratten wurden embryotoxische Effekte (vermindertes foetales Gewicht und reversible Verzögerung der Ossifikation) bei Expositionen, gemessen als AUC, beobachtet, die höher waren als die bei klinischer Anwendung erreichte Exposition. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate festgestellt. In einer prä- und postnatalen Studie war die Überlebensrate während der Laktationsphase bei Expositionen, die höher waren als die bei klinischer Anwendung erzielte Exposition, gemessen als AUC, vermindert.
Tierstudien haben gezeigt, dass es bei Dosen von Citalopram, die weitaus größer waren als die beim Menschen, zu einer Verminderung der Fruchtbarkeits- und Schwangerschafts-indizes, 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
Croscarmellose-Natrium

hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Tablettenfilm
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
oPA/Alu/PVC-Aluminium Blisterpackungen zu 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer
1–29119

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
15. April 2010

10. Stand der Information
Juni 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.