Escitalopram Sandoz 5 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 65,07 mg Lactose (als Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten.

Escitalopram Sandoz 5 mg: weiße, runde Filmtabletten.

Escitalopram Sandoz 10 mg: weiße, ovale Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Escitalopram Sandoz 15 mg: weiße, ovale Filmtabletten mit zwei Bruchkerben auf beiden Seiten Die Tabletten können in drei gleiche Dosen geteilt werden.

Escitalopram Sandoz 20 mg: weiße, runde Filmtabletten mit Kreuzbruchkerbe auf beiden Seiten Die Tabletten können in gleiche Viertel und Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht nachgewiesen.
Escitalopram wird als einzelne Tagesdosis verabreicht und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Episoden einer Major Depression

Die übliche Tagesdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20mg/Tag erhöht werden.
Bis zum Ansprechen auf die Behandlung sind in der Regel 2 – 4 Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine mindestens sechsmonatige Behandlung notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern.

Panikstörung mit und ohne Agoraphobie

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

Soziale Angststörung

Die übliche Tagesdosis beträgt 10 mg. Zur Rückbildung der Symptome ist in der Regel eine Behandlungsdauer von 2 – 4 Wochen erforderlich. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis anschließend auf 5 mg erniedrigt oder bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
Die soziale Angststörung ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf und eine Langzeitbehandlung über 12 Wochen zur Sicherung des Therapieerfolges wird empfohlen.
Eine Langzeitbehandlung wurde an Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, über 6 Monate untersucht und kann je nach Patient zur Rückfallvermeidung ins Auge gefasst werden. Der Behandlungserfolg sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
Die soziale Angststörung ist eine genau festgelegte diagnostische Bezeichnung eines spezifischen Krankheitsbildes, das nicht mit übermäßiger Schüchternheit verwechselt werden darf. Eine medikamentöse Therapie ist nur dann angezeigt, wenn die Krankheit die beruflichen und sozialen Aktivitäten deutlich beeinträchtigt.
Der Stellenwert dieser Behandlung im Vergleich zur kognitiven Verhaltenstherapie wurde nicht bewertet. Eine medikamentöse Behandlung ist Teil umfassender therapeutischer Maßnahmen.

Generalisierte Angststörung

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen der Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
Die Langzeitbehandlung von Patienten, die auf eine Behandlung angesprochen hatten, wurde über mindestens 6 Monate in einer Dosierung von 20 mg täglich untersucht. Der therapeutische Nutzen und die Dosis sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zwangsstörung

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen

der Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
Da die Zwangsstörung eine chronische Erkrankung ist, sollten die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.
Der Behandlungserfolg und die Dosis sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Die Anfangsdosierung 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 (<18 Jahren)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (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 ausschleichend verabreicht werden, um mögliche Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Sollten nicht zu tolerierende Symptome anlässlich einer Dosisreduktion oder bei einem Therapieabbruch festgestellt werden, kann die ursprüngliche Dosierung erneut verordnet werden. Anschließend kann der Arzt die Reduktion der Dosierung langsamer vornehmen.

Escitalopram Sandoz 15 mg – Filmtabletten: Die teilbare Tablette ermöglicht Flexibilität in der zu erreichenden Dosierung. Wenn Patienten nicht fähig sind, die Tablette in angemessener Weise zu teilen, soll die Tablette einer niedrigeren Stärke bevorzugt 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 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 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 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 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 zwei-wöchigen 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.

EKT (elektrokonvulsive Therapie):

Da die klinische Erfahrung zum gleichzeitigen Einsatz von SSRI und EKT begrenzt ist, sollte in solchen Fällen Vorsicht geboten werden.

Reversible selektive MAO-A-Hemmer:

Escitalopram und MAO-A-Hemmer sollen wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms generell nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Serotoninsyndrom:

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

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die gleichzeitig SSRI und serotonerg wirkende Arzneimittel erhalten haben, über ein Serotoninsyndrom berichtet. 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 serotonerg wirkenden Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut:

Die gleichzeitige Gabe von SSRI und pflanzlichen Heilmitteln, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, kann zu vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Therapieabbruch:

Wenn die Behandlung beendet wird, kommt es häufig zu Absetzsymptomen, vor allem wenn der Abbruch abrupt erfolgt (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien ist es nach Absetzen der Behandlung bei 25% der Patienten unter Escitalopram bzw. 15% der Patienten unter Placebo zu unerwünschten Ereignissen gekommen.

Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren einschließlich Dauer und Dosierung der Therapie sowie Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein. Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und elektroschockähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen. Im Allgemeinen sind diese Symptome nur leicht bis mittelschwer ausgeprägt, bei einigen Patienten können sie aber auch mit stärkerer Intensität auftreten.

Absetzsymptome treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Beendigung der Behandlung auf. In sehr seltenen Fällen wurde auch über derartige Symptome berichtet, wenn die Patienten versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

Im Allgemeinen sind diese Symptome selbstbegrenzend und klingen innerhalb von 2 Wochen ab, obwohl sie bei einigen Patienten auch länger anhalten können (2 – 3 Monate oder länger). Die Beendigung der Therapie sollte daher in Form einer allmählichen Dosisreduktion über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten erfolgen (siehe „Absetzsymptome bei Therapieabbruch“, Abschnitt 4.2).

Koronare Herzkrankheit:

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung 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.

Engwinkelglaukom
SSRIs einschließlich Escitalopram können die Pupillengröße beeinflussen und dadurch Mydriasis verursachen. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen und dadurch vor allem bei prädisponierten Patienten den Augeninnendruck erhöhen und Engwinkelglaukom verursachen. Escitalopram sollte deshalb nur mit Vorsicht an Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese angewendet werden.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Kontraindizierte Kombinationen:
Irreversible nichtselektive MAO-Hemmer
Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nichtselektiven irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten haben oder bei Patienten, die erst vor kurzem einen SSRI abgesetzt und mit einem solchen MAO-Hemmer begonnen haben, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen kam es bei den Patienten zu einem Serotoninsyndrom (siehe Abschnitt 4.8).
Escitalopram darf nicht in Kombination mit nichtselektiven irreversiblen MAO-Hemmern eingesetzt werden. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung der Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer angewendet werden. Eine Behandlung mit nichtselektiven irreversiblen MAO-Hemmern darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Escitalopram begonnen werden.
Reversible selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)
Wegen des Risikos der Entwicklung eines Serotoninsyndroms ist eine gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und eines MAO-A-Hemmers wie Moclobemid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte eine derartige Kombination notwendig sein, muss die Therapie mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die klinische Überwachung ist zu intensivieren.
Reversible nichtselektive MAO-Hemmer (Linezolid)
Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler nichtselektiver MAO-Hemmer und sollte bei Patienten unter Behandlung mit Escitalopram nicht angewendet werden. Sollte eine derartige Kombination notwendig sein, muss die niedrigste empfohlene Dosis angewendet werden. Es ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).
Irreversible selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)
In Kombination mit Selegilin (irreversibler MAO-B-Hemmer) ist angesichts der möglichen Entwicklung eines Serotoninsyndroms Vorsicht geboten. Selegilin in Tagesdosen von bis zu 10 mg konnte mit razemischem Citalopram sicher 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 (Astemizol, Mizolastin) etc. kontraindiziert.
Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:
Serotonerg wirkende Arzneimittel
Eine simultane Anwendung von serotonerg wirkenden Arzneimitteln (z. B. Tramadol, Sumatriptan und andere Triptane) kann zu einem Serotoninsyndrom führen.
Arzneimittel, die die Krampfschwelle senken
SSRI können die Krampfschwelle herabsetzen. Daher ist bei kombinierter Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls die Krampfschwelle senken können, Vorsicht geboten (z. B. Antidepressiva (Trizyklika, SSRI), Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxanthene und Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion und Tramadol).
Lithium, Tryptophan
Bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI und Lithium oder Tryptophan wurde über eine Wirkungsverstärkung berichtet. Daher sollte eine Kombination von SSRI und solchen Arzneimitteln vorsichtig erfolgen.
Johanniskraut
Die gleichzeitige Gabe von SSRI und pflanzlichen Heilmitteln, die Johanniskraut (Hypericum

perforatum) enthalten, kann zu vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hämorrhagie

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

Die gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) können Blutungs-Tendenzen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Bei Kombination von Escitalopram mit Alkohol sind weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten. Eine Kombination mit Alkohol ist jedoch, wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln, nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie auslösen, da diese das Risiko von malignen Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

Der Metabolismus von Escitalopram wird vorwiegend über CYP2C19 vermittelt. CYP3A4 und CYP2D6 besitzen, wenn auch in geringerem Ausmaß, ebenfalls Einfluss auf den Metabolismus. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) wird offenbar zum Teil durch CYP2D6 katalysiert.

Die Kombination von Escitalopram mit 30 mg Omeprazol einmal täglich (CYP2C19-Hemmer) induzierte einen moderaten Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (um etwa 50%).

Die Kombination von Escitalopram mit 400 mg Cimetidin zweimal täglich (mäßig potenter allgemeiner Enzymhemmer) induzierte einen moderaten Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (um rund 70%). Bei der Verabreichung von Escitalopram in Kombination mit Cimetidin ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Daher sollte eine gleichzeitige Gabe von CYP2C19-Hemmern (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin vorsichtig erfolgen. Während einer gleichzeitigen Behandlung kann auf Grundlage der Überwachung auf Nebenwirkungen eine Verminderung der Dosis von Escitalopram erforderlich sein.

Einfluss von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Escitalopram ist ein CYP2D6-Hemmer. Vorsicht ist daher geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, z. B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei Anwendung zur Behandlung von Herzinsuffizienz) oder bestimmte ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden, z. B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die parallele Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führte jeweils zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel dieser beiden CYP2D6-Substrate.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Escitalopram auch eine schwache Hemmwirkung auf CYP2C19 haben könnte. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden, Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die klinischen Daten über eine Anwendung von Escitalopram bei Schwangeren sind begrenzt.

In Studien mit Escitalopram zur Reproduktionstoxizität bei Ratten wurden embryo-fetotoxische Effekte, aber keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich und eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgt ist.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn Escitalopram auch in späteren Phasen der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, angewendet wurde. Ein plötzliches Absetzen während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Die folgenden Symptome können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Phasen der Schwangerschaft mit SSRI/SNRI behandelt wurde: erschwerte Atmung, Zyanose, Apnoe, Krämpfe, Temperaturschwankungen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und beim Stillen, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Unruhe, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen.

Diese Symptome können entweder auf serotonerge Effekte oder auf das Absetzen zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle treten diese Komplikationen sofort oder bald (<24 Stunden) nach der Entbindung auf.

Stillzeit

Escitalopram tritt vermutlich in die Muttermilch über.

Daher sollte während der Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Citalopram die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichten 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Escitalopram auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Obwohl Escitalopram die intellektuelle Funktion oder psychomotorische Leistungsfähigkeit erwiesenermaßen nicht beeinflusst, kann jedes psychoaktive Arzneimittel die Urteilsfähigkeit und Geschicklichkeit beeinträchtigen.

Daher sind die Patienten auf das Risiko einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hinzuweisen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten am häufigsten in der ersten oder zweiten Behandlungswoche auf und nehmen normalerweise im weiteren Behandlungsverlauf an Intensität und Häufigkeit wieder ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

	Sehr häufig (≥1/10)	***Häufig (≥1/100, <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1000, ≤1/100)***	***Selten (≥1/10.000, ≤1/1000)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion	
Endokrine Erkrankungen					Unzureichende ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit, verstärkter Appetit, Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		Hyponatriämie Anorexia[2]
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Unruhe, abnormes Träumen, Männer und Frauen: Libidoverlust, Frauen: Anorgasmie	Nächtliches Zähneknirschen, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacke, Verwirrtheit	Aggressivität, Depersonalisation, Halluzinationen	Manie, Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten*
Erkrankungen des	Kopf-	Insomnie,	Geschmacks-	Serotonin-	Dyskinesie,

Nervensystems	schmerzen	Somnolenz, Schwindel, Parästhesie, Tremor	störungen, Schlafstörungen, Synkope	syndrom	Bewegungsstörungen, Konvulsionen, Unruhe/ Akathisie[2]
Augenerkrankungen			Mydriasis, Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Herzerkrankungen			Tachykardie	Bradykardie	QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen					Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Sinusitis, Gähnen	Nasenbluten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit	Gastrointestinale Blutungen (einschl. Rektalblutungen)		
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, anormale Leberwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Vermehrtes Schwitzen	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Pruritus		Ekchymosen, Angioödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz	Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie		Galaktorrhö Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung, Fieber	Ödem		

* 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.

QT-Intervall-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).

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 SSRI/SNRI (insbesondere ein abruptes Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und elektroschockähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen.
Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis moderat ausgeprägt und selbstbegrenzend, bei einigen Patienten können sie aber auch stärker ausgeprägt sein und/oder länger anhalten. Daher ist es ratsam, die Therapie langsam ausschleichend zu beenden, wenn sie nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Die klinischen Daten zur Überdosierung von Escitalopram sind begrenzt, und in vielen Fällen lag zugleich eine Überdosierung anderer Arzneimittel vor. In der Mehrzahl dieser Fälle wurden leichte oder gar keine Symptome berichtet. Über eine tödlich verlaufene Überdosierung von Escitalopram allein wurde nur selten berichtet; meist lag auch eine Überdosierung von Begleitmedikationen vor. Dosen zwischen 400 mg und 800 mg Escitalopram allein wurden ohne schwerwiegende Symptome vertragen.

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, betrafen hauptsächlich das Zentralnervensystem (von Schwindel, Tremor und Agitiertheit bis hin zu seltenen Fällen eines Serotoninsyndroms, Konvulsionen und Koma), das gastrointestinale System (Übelkeit/Erbrechen) und das kardiovaskuläre System (Hypotonie, Tachykardie, QT-Verlängerung und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie).

Behandlung

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Die Luftwege sollten freigehalten werden. Zudem ist auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung zu achten. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sind zu erwägen. Die Magenspülung sollte nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Es wird empfohlen, eine allgemeine unterstützende symptomatische Behandlung bei gleichzeitiger Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen einzuleiten.
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-Wiederaufnahme- Hemmer
ATC-Code: N 06 AB 10

Wirkmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Hemmer der Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) mit einer hohen Affinität für die primäre Bindungsstelle. Es bindet aber auch, mit einer um den Faktor 1000 geringeren Affinität, an eine allosterische Bindungsstelle des Serotonintransporters.
Escitalopram besitzt keine oder nur eine geringe Affinität für einer Reihe anderer Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}-, 5-HT_2-, DA-D_1- und -D_2-Rezeptoren sowie α_1-, α_2-, ß- Adrenozeptoren, Histamin-H_1-Rezeptoren, cholinerge Rezeptoren vom Muskarintyp, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.
Die pharmakologischen und klinischen Effekte von Escitalopram lassen sich einzig über den Wirkmechanismus der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung erklären.

Klinische Wirksamkeit

Episoden einer Major Depression

In drei von vier doppelblinden placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 8 Wochen) war Escitalopram in der Akutbehandlung von Episoden der Major Depression wirksam. In einer

Langzeitstudie zur Rückfallprophylaxe wurden 274 Patienten, die während einer initialen 8-wöchigen offenen Behandlungsphase auf 10 oder 20 mg Escitalopram/Tag angesprochen hatten, per Randomisierung einer Weiterbehandlung mit Escitalopram in gleicher Dosierung bzw. Placebo über bis zu 36 Wochen zugeteilt. In dieser Studie fiel die Zeit bis zu einem Rückfall innerhalb der folgenden 36 Wochen bei Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten, signifikant länger aus als bei Patienten der Placebogruppe.

Soziale Angststörung

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

Generalisierte Angststörung

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

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

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

Zwangsstörung

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer placebo-kontrollierten Doppel-Blind-EKG-Studie mit gesunden Probanden war die Verängerung 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (mittlere Zeit bis zur Plasmahöchstkonzentration (mittlere T_{max}): 4 Stunden nach wiederholter Gabe). Wie bei razemischem Citalopram beläuft sich die absolute Bioverfügbarkeit von Escitalopram voraussichtlich auf etwa 80%.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen ($V_{d,ß}/F$) nach oraler Gabe beträgt rund 12 bis 26 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Escitalopram und seinen Hauptmetaboliten liegt unter 80%.

Biotransformation

Escitalopram wird in der Leber zu den demethylierten und didemethylierten Metaboliten verstoffwechselt. Beide Metaboliten sind pharmakologisch aktiv. Alternativ kann der Stickstoff zum N-Oxid-Metaboliten oxidiert werden. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden teilweise in Form von Glucuroniden ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe betragen die mittleren Konzentrationen der Demethyl- und Didemethyl-Metaboliten allgemein 28 – 31% bzw. <5% der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von Escitalopram zum demethylierten Metaboliten erfolgt hauptsächlich über CYP2C19, aber auch CYP3A4 und CYP2D6 könnten bei der Biotransformation eine gewisse Rolle spielen.

Elimination

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

Die Pharmakokinetik verhält sich linear. Steady-State-Plasmaspiegel werden innerhalb von rund 1 Woche erreicht. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg stellen sich mittlere Steady- State-

Konzentrationen von 50 nmol/l (20 – 125 nmol/l) ein.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Escitalopram wird von älteren Patienten offenbar langsamer ausgeschieden als von jüngeren Patienten. Die systemische Exposition (AUC) fällt bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren 50% höher aus (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10 – 53 ml/min) waren unter razemischem Citalopram eine längere Halbwertszeit sowie eine geringfügige Erhöhung der Exposition zu verzeichnen. Die Plasmakonzentrationen der Metaboliten wurden nicht untersucht, könnten aber erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

Die Plasmakonzentration von Escitalopram fällt bei langsamen Metabolisierern in Bezug auf CYP2C19 zweimal so hoch aus wie bei schnellen Metabolisierern. Bei langsamen Metabolisierern in Bezug auf CYP2D6 wurde keine signifikante Veränderung der Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Escitalopram wurden bisher keine vollständigen präklinischen Studien durchgeführt, da die Ergebnisse der toxikokinetischen und toxikologischen Studien von Citalopram und Escitalopram an Ratten ein ähnliches Profil zeigten. Daher können alle Citalopram- Ergebnisse auf Escitalopram extrapoliert werden.

Mit Escitalopram wurden keine Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität durchgeführt. Citalopram (das Razemat) erwies sich in sämtlichen In-vivo- und fast allen In-vitro-Studien zur Genotoxizität als nicht genotoxisch.

Kanzerogenitätsstudien mit oral appliziertem Citalopram an Mäusen und Ratten zeigten eine erhöhte Inzidenz von Dünndarmkarzinomen bei Ratten, deren Zusammenhang mit der Gabe von Citalopram als möglich eingestuft wurde. Es ist unklar, ob sich dieser Befund auf Escitalopram überträgen lässt und für die Anwendung beim Menschen relevant ist.

In vergleichenden toxikologischen Studien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram nach Behandlung über einige Wochen mit allgemein toxischen Dosen kardiotoxische Effekte einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz. Die Kardiotoxizität schien eher mit der maximalen Plasmakonzentration als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren.

Die maximalen Plasmakonzentrationen bei Dosen, die keine Toxizität hervorriefen, waren höher (8-fach) als bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3 – 4mal höher ausfielen als bei klinischer Anwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6 bis 7 mal höher als bei der klinischen Anwendung. Diese Befunde stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem verstäkten Einfluss auf biogene Amine, d. h. sie sind sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen und führen zu hämodynamischen Effekten (Verringerung des koronaren Blutflusses) und Ischämie. Die genaue Ursache der Kardiotoxizität bei Ratten ist jedoch noch unklar. Die klinische Erfahrung mit Citalopram und die Ergebnisse aus den klinischen Studien mit Escitalopram lassen nicht darauf schließen, dass diese Ergebnisse klinisch relevant sind.

In einigen Geweben von Ratten, z. B. Lunge, Nebenhoden und Leber, wurden nach längerer Behandlung mit Escitalopram und Citalopram erhöhte Spiegel von Phospholipiden festgestellt. Die Befunde in Leber und Nebenhoden wurden bei Expositionen, die ähnlich der beim Menschen waren, festgestellt. Diese Wirkung ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Versuchstieren wurde in Zusammenhang mit der Anwendung zahlreicher kationischer amphiphiler Arzneimittel eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) beobachtet. Ob dieses Phänomen für den Menschen signifikante Bedeutung hat, ist unklar.

In Entwicklungstoxizitäts an Ratten wurden bei Expositionen (AUC), die höher lagen als in der klinischen Anwendung, embryotoxische Effekte beobachtet (vermindertes Gewicht des Föten und reversible Verzögerung der Ossifikation). Die Missbildungsrate war nicht erhöht. In einer Prä- und Postnatalstudie zeigte sich bei einer Exposition (AUC), die höher lag als in der klinischen Anwendung, eine verminderte Überlebensrate in der Laktationsphase.

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:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug:

Hypromellose Macrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

OPA-Al-PVC/Al-Blisterstreifen

2 Jahre

HDPE-Flasche

2 Jahre
6 Monate nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE-Flasche

Nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche: nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA-Al-PVC/Al-Blisterstreifen in einer Faltschachtel

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 98, 98x1, 100, 100x1, 200 oder 500 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit PP-Schraubverschluss einschließlich Trocknungsstopfen

28, 30, 56, 60, 98, 100 oder 250 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–30421

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. Mai 2011

10. Stand der Information

Juni 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.