Escitalopram Sandoz 20 mg/ml-Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml der Lösung enthält 20 mg Escitalopram (als 25,56 mg Escitalopramoxalat).
Jeder Tropfen enthält 1 mg Escitalopram.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder Tropfen enthält 4,7 mg Ethanol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klare Lösung mit bitterem Geschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg (20 Tropfen) wurde nicht nachgewiesen.
Escitalopram Sandoz wird einmal täglich angewendet und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Episoden einer Major Depression

Die übliche Dosis beträgt 10 mg (10 Tropfen) einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg (20 Tropfen) täglich erhöht werden.
Bis zum Ansprechen auf die Behandlung sind in der Regel 2 – 4 Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine Behandlung über mindestens 6 Monate notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern.

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt in der ersten Behandlungswoche 5 mg (5 Tropfen), dann wird auf 10 mg (10 Tropfen) täglich gesteigert. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg (20 Tropfen) täglich weiter erhöht werden.
Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 3 Monaten erreicht. Die Behandlung dauert mehrere Monate.

Soziale Angststörung

Die übliche Dosis beträgt 10 mg (10 Tropfen) einmal täglich. Zur Besserung der Symptome ist in der Regel eine Behandlungsdauer von 2 – 4 Wochen erforderlich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis anschließend auf 5 mg (5 Tropfen) reduziert oder bis auf maximal 20 mg (20 Tropfen) täglich erhöht werden.
Die soziale Angststörung ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf; zur Sicherung des Therapieerfolgs wird eine Behandlung über 12 Wochen empfohlen. Die Langzeitbehandlung von Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, wurde über 6 Monate untersucht und kann individuell zur Rückfallvermeidung ins Auge gefasst werden; der Behandlungserfolg sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
Soziale Angststörung ist eine eindeutig definierte diagnostische Bezeichnung für ein spezifisches Krankheitsbild, das nicht mit übermäßiger Schüchternheit verwechselt werden darf. Eine medikamentöse Behandlung ist nur angezeigt, wenn die Erkrankung berufliche und soziale Aktivitäten deutlich beeinträchtigt.
Der Stellenwert dieser Behandlung im Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie wurde nicht bewertet. Die medikamentöse Behandlung ist Teil einer umfassenden therapeutischen Strategie.

Generalisierte Angststörung

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

Zwangsstörung (Obsessive-compulsive disorder, OCD)

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg (10 Tropfen) einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg (20 Tropfen) 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).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 5 mg (5 Tropfen) einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg (10 Tropfen) täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).
Die Wirksamkeit von Escitalopram bei sozialer Angststörung wurde bei älteren Patienten nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{Cr} < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).
Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen wird in den ersten zwei Behandlungswochen eine Dosis von 5 mg (5 Tropfen) täglich empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg (10 Tropfen) täglich erhöht werden. Vorsicht und besonders sorgfältige Titration der Dosis ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2).
Verringerte Verstoffwechselung über CYP2C19
Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechselung über CYP2C19 bekannt ist, sollten in den ersten zwei Wochen mit einer Anfangsdosis von 5 mg (5 Tropfen) täglich behandelt werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg (10 Tropfen) täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).
Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)
Escitalopram sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Art der Anwendung
Escitalopram Sandoz wird einmal täglich angewendet und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es kann mit Wasser, Orangensaft oder Apfelsaft gemischt werden.
Absetzsymptome bei Therapieabbruch
Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Beim Absetzen der Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise erniedrigt werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Sollten während einer Dosisreduktion oder bei Beendigung der Behandlung Symptome auftreten, die nicht toleriert werden können, sollte erwogen werden, die ursprüngliche Dosierung erneut zu verordnen. Anschließend kann der Arzt fortfahren, die Dosierung zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

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-Hemmern) ist kontraindiziert aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. (siehe Abschnitt 4.5).
Die 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 Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für die Arzneimittelklasse der SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer).
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren
Escitalopram sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund von klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten 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 erstmals auftreten oder wenn die Häufigkeit von Krampfanfällen zunimmt (bei Patienten mit einer früheren Diagnose der Epilepsie). Die Gabe von SSRIs bei Patienten mit instabiler Epilepsie sollte vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden.

Manie
SSRIs sollten bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden. Sollte der Patient während der Therapie in eine manische Phase geraten, sind SSRIs abzusetzen.
Diabetes
Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Kontrolle der Zuckerwerte (Hypo- oder Hyperglykämie) verändern. Es ist möglich, dass die Insulindosis bzw. die Dosis oraler Antidiabetika angepasst werden muss.
Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfarhung zeigt, 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 sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von placebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, 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, sollte 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, die 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 SSRIs einnehmen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme mit oralen Antikoagulantien und mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (dies sind z.B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), Ticlopidin und Dipyridamol) sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.
EKT (elektrokonvulsive Therapie)
Da die klinische Erfahrung zum gleichzeitigen Einsatz von SSRI und EKT begrenzt ist, ist in solchen Fällen Vorsicht geboten.
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 SSRIs und serotonerg wirkende Arzneimittel erhalten haben, über ein Serotoninsyndrom berichtet. Eine Kombination verschiedener Symptome wie Agitation, 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 SSRIs 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), Agitation oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, 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 vorübergehend 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.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Escitalopram Sandoz

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Einzelgabe. Jeder Tropfen enthält 4,7 mg Ethanol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

Irreversible nicht selektive MAO-Hemmer

Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten haben und 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 nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern eingesetzt werden. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung der Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer angewendet werden. Eine Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Escitalopram begonnen werden.

Reversible selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

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 der 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 antimikrobiellen Wirkstoffen (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 Schwelle für Krampfanfälle herabsenken

SSRIs können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen (z.B. Antidepressiva [Trizyklika, SSRIs], Neuroleptika [Phenothiazine, Thioxanthene und Butyrophenone], Mefloquin, Bupropion und Tramadol), ist Vorsicht geboten.

Lithium, Tryptophan

Bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan wurde über eine Wirkungsverstärkung berichtet. Daher sollte eine Kombination von SSRIs und solchen Arzneimitteln mit Vorsicht erfolgen.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Gabe von SSRIs 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 (NSARs) kann die Blutungsneigung verstärken (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 Eigenschaften

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 (ein CYP2C19-Hemmer) induzierte einen moderaten Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (ca. 50 %).

Die Kombination von Escitalopram mit 400 mg Cimetidin zweimal täglich (mäßig potenter allgemeiner Enzymhemmer) induzierte einen moderaten Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (ca. 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 gleichzeitige Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führte jeweils zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel dieser beiden CYP2D6-Substrate.
In-vitro-Studien haben gezeigt, 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, Krampfanfälle, 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.
Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1.000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1.000 Schwangerschaften auf.

Fertilität

Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Citalopram die Spermienqualität 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.

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übergeht. Daher sollte während der Behandlung nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obwohl Escitalopram die intellektuelle Funktion oder psychomotorische Leistungsfähigkeit erwiesenermaßen nicht beeinflusst, kann jedes psychoaktive Arzneimittel die Urteilsfähigkeit und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Daher sollten die Patienten auf das potentielle Risiko einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

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.
Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und, entweder aus placebokontrollierten 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 placebokorrigiert. 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Gewichtsabnahme
	Nicht bekannt	Hyponatriämie, Anorexie[2]
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träu-

		me Frauen und Männer: verringerte Libido Frauen: Anorgasmie
	Gelegentlich	Nächtliches Zähneknirschen, Agitation, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit
	Selten	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen
	Nicht bekannt	Manie, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten[1]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor
	Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope
	Selten	Serotoninsyndrom
	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	Elektrokardiogramm: QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Sinusitis, Gähnen
	Gelegentlich	Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Gelegentlich	Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und 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 suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Escitalopram oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).
2 Diese Nebenwirkungen wurden für die Arzneimittelklasse 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 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), Agitation 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 vorübergehend, 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).

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).

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

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 eingenommen.

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, betrafen hauptsächlich das Zentralnervensystem (von Schwindel, Tremor und Agitation 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 Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahmehemmer mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet aber auch, mit einer um den Faktor 1000 geringeren Affinität, an eine allosterische Bindungsstelle des Serotonintransporters.

Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer doppelblinden, placebokontrollierten EKG-Studie an gesunden Probanden betrug die QTc-Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Fridericia-Korrektur) 4,3 ms (90 % CI 2,2-6,4) bei einer Dosis von 10 mg/Tag und 10,7 ms (90 % CI 8,6-12,8) bei einer über der Dosierungsempfehlung liegenden Dosis von 30 mg/Tag (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9)

Klinische Wirksamkeit

Episoden einer Major Depression

In 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 placebokontrollierten Studien wirksam.

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

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

Zwangsstörung

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (mittlere 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 razemi-

schem 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

Mit Escitalopram wurde keine komplette präklinische Testbatterie durchgeführt, da die Ergebnisse der toxikokinetischen und toxikologischen Brückenstudien mit Citalopram und Escitalopram an Ratten ein ähnliches Profil zeigten. Daher können alle Informationen über Citalopram auf Escitalopram extrapoliert werden.

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 6-7mal 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 einer Entwicklungstoxizitätsstudie 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.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex führt, sowie zu einer Reduktion an Implantationen und zu abnormen Spermien. Bei diesen Studien wurden den Tieren Dosen verabreicht, die weit über die empfohlene Dosierung beim Menschen hinausgehen. Für Escitalopram liegen diesbezüglich keine tierexperimentellen Studien vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylgallat (E310)
wasserfreie Citronensäure (E330)
Ethanol 96 % (E1510)
Natriumhydroxid (E524)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Haltbarkeit nach Anbruch: 8 Wochen bei Lagerung unter 25°C.
Flasche fest verschlossen halten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nach dem Öffnen der Flasche unter 25°C lagern. Flasche fest verschlossen halten und aufrecht lagern.
Lagerungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 x 15 ml und 5 x 15 ml in einer Braunglasflasche (Typ III) mit Tropfer (PE) und Schraubverschluss (PP/HDPE).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer

136143

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.