

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 16. April 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	3
4. Verfahrensablauf.....	4
5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	8

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 erfüllt.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoff:	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Citalopram	23,7
	Citalopram hydrobromid	
	Escitalopram	13,7
	Escitalopram oxalat	
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Schmelztabletten, Tropfen zum Einnehmen (Lösung)“	

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelztabletten“
- Redaktionelle Anpassung der Bezeichnung der Darreichungsformen an die Standard-Terms
- Deklaratorische Aufführung der Wirkstoff-Salze

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen unter 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens als Anlage beigelegt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Beide gehören zur Substanzklasse der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (ATC-Code N06AB). Escitalopram ist das S-Enantiomer des Razemats Citalopram. Über die Bindung an den Serotonin-Transporter und die damit verbundene selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme ist den Wirkstoffen ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Behandlung depressiver Erkrankungen, Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind keine Stellungnahmen eingegangen.

Demzufolge war eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 1 VerfO nicht durchzuführen.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 11. November 2014 beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. März 2015 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.11.2014	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	10.03.2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16.04.2015	Beschlussfassung

Berlin, den 16. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 16.12.2014 B3).



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. November 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. November 2014 beschlossen, folgende Stellungsverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelztabletten“)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlagen IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
 - Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungsverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 12. Dezember 2014 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Andernfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

20. Januar 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de



Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Erläuterungen sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10625 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2014-08)

Datum:
12. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2014-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelztabletten“)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
 - o o Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.09.2014 bzw. 15.10.2014) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

20. Januar 2015

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 HS. 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents bei der Geschäftsstelle einzureichen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 11. November 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz. AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2											
Wirkstoff:	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer											
Festbetragsgruppe Nr.:	1											
Status:	verschreibungspflichtig											
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoff</th><th>Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Citalopram</td><td>23,7</td></tr><tr><td>Citalopram hydrobromid</td><td></td></tr><tr><td>Escitalopram</td><td>13,7</td></tr><tr><td>Escitalopram oxalat</td><td></td></tr></tbody></table>	Wirkstoff	Vergleichsgrößen	Citalopram	23,7	Citalopram hydrobromid		Escitalopram	13,7	Escitalopram oxalat		
Wirkstoff	Vergleichsgrößen											
Citalopram	23,7											
Citalopram hydrobromid												
Escitalopram	13,7											
Escitalopram oxalat												
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen											
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Schmelztabletten, Tropfen zum Einnehmen (Lösung)"											

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,
Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 11. November 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf.....	3
4. Anlage.....	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
 - (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 - (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2											
Wirkstoff:	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer											
Festbetragsgruppe Nr.:	1											
Status:	verschreibungspflichtig											
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoff</th><th>Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Citalopram</td><td>23,7</td></tr><tr><td>Citalopram hydrobromid</td><td></td></tr><tr><td>Escitalopram</td><td>13,7</td></tr><tr><td>Escitalopram oxalat</td><td></td></tr></tbody></table>	Wirkstoff	Vergleichsgrößen	Citalopram	23,7	Citalopram hydrobromid		Escitalopram	13,7	Escitalopram oxalat		
Wirkstoff	Vergleichsgrößen											
Citalopram	23,7											
Citalopram hydrobromid												
Escitalopram	13,7											
Escitalopram oxalat												
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen											
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Schmelztabletten, Tropfen zum Einnehmen (Lösung)“											

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelztabletten“
- Redaktionelle Anpassung der Bezeichnung der Darreichungsformen an die Standard-Terms

- Deklaratorische Aufführung der Wirkstoff-Salze

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Beide gehören zur Substanzklasse der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (ATC-Code N06AB). Escitalopram ist das S-Enantiomer des Razemats Citalopram. Über die Bindung an den Serotonin-Transporter und die damit verbundene selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme ist den Wirkstoffen ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Behandlung depressiver Erkrankungen, Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 11. November 2014 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.11.2014	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und

vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Udlerstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogelplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Heimsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform sowie redaktionelle Anpassung der Bezeichnungen der Darreichungsformen
 Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Escitalopram	Schmelztabletten	10 mg = 0,7 wwg 20 mg = 1,5 wwg (wwg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	20, 50, 100 20, 50, 100	Escitalopram HEXAL, Escitalopram-neuraxpharm, Escitalopram STADA	HEXAL neuraxpharm STADA

Anlage

Festbetragsgruppe:

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

orale Darreichungsformen
 verschreibungspflichtig
 Filmtabletten, **Schmelztabletten**, Tropfen zum Einnehmen (Lösung) *

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Citalopram Citalopram hydrobromid	23,7
Escitalopram Escitalopram oxalat	13,7

Wirkstoff	Escitalopram
Präparat	Escitalopram HEXAL, Escitalopram-neuraxpharm, Escitalopram STADA
Hersteller	HEXAL neuraxpharm STADA
Darreichungsform	Schmelztabletten
Einzelwirkstärke	10 mg = 0,7 wvg 20 mg = 1,5 wvg
Packungsgröße	20, 50, 100

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.07.2011

Stand 01.10.2014

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Gruppe: 1 Stufe 2

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Citalopram	CTP	23,7
Escitalopram	ECTP	13,7

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,4	20	12,55	
0,4	50	14,77	
0,4	100	18,77	
0,7	20	13,95	
0,7	28	15,14	
0,7	50	18,54	
0,7	100	26,19	
0,8	20	14,46	
0,8	28	15,91	
0,8	30	16,26	
0,8	48	19,53	
0,8	49	19,69	
0,8	50	19,87	
0,8	60	21,59	
0,8	84	25,95	
0,8	90	26,99	
0,8	98	28,38	
0,8	100	28,73	
1,3	20	17,20	

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
1,3	50	26,81	
1,3	100	42,14	
1,5	15	16,54	
1,5	20	18,45	
1,5	50	29,68	
1,5	100	47,91	
1,7	20	19,69	
1,7	28	23,11	
1,7	30	24,01	
1,7	48	31,73	
1,7	49	32,14	
1,7	50	32,57	
1,7	60	36,72	
1,7	90	49,48	
1,7	98	52,80	
1,7	100	53,65	
2,5	20	24,75	
2,5	50	44,93	
2,5	100	77,48	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

WINAPO SQL Lauer-Taxe		Stand: 15.10.2014		16.10.2014 13:54:38				
PZN	Ankairame	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
10260185	ESCITALOPRAM HEXAL 10 mg S...	20	SMT	Hexal	N1	13,66	26,87	←
10260251	ESCITALOPRAM HEXAL 20 mg S...	20	SMT	Hexal	N1	28,45	44,99	←
10280354	ESCITALOPRAM neuraxpharm 10 ...	20	SMT	Neuraxpharm	N1	12,91	25,85	←
10280408	ESCITALOPRAM neuraxpharm 20 ...	20	SMT	Neuraxpharm	N1	24,36	39,98	←
10251080	ESCITALOPRAM STADA 10 mg S...	20	SMT	Stadapharm	N1	16,23	30,02	←
10251128	ESCITALOPRAM STADA 20 mg S...	20	SMT	Stadapharm	N1	26,61	45,20	←
10260191	ESCITALOPRAM HEXAL 10 mg S...	50	SMT	Hexal	N2	33,97	51,77	←
10260268	ESCITALOPRAM HEXAL 20 mg S...	50	SMT	Hexal	N2	66,72	91,90	←
10280360	ESCITALOPRAM neuraxpharm 10 ...	50	SMT	Neuraxpharm	N2	30,75	47,83	←
10280414	ESCITALOPRAM neuraxpharm 20 ...	50	SMT	Neuraxpharm	N2	50,70	72,27	←
10251105	ESCITALOPRAM STADA 10 mg S...	50	SMT	Stadapharm	N2	41,82	61,38	←
10251134	ESCITALOPRAM STADA 20 mg S...	50	SMT	Stadapharm	N2	66,05	91,06	←
10260216	ESCITALOPRAM HEXAL 10 mg S...	100	SMT	Hexal	N3	60,92	84,80	←
10260274	ESCITALOPRAM HEXAL 20 mg S...	100	SMT	Hexal	N3	119,41	156,49	←
10280377	ESCITALOPRAM neuraxpharm 10 ...	100	SMT	Neuraxpharm	N3	54,77	77,25	←
10280420	ESCITALOPRAM neuraxpharm 20 ...	100	SMT	Neuraxpharm	N3	88,97	119,18	←
10251111	ESCITALOPRAM STADA 10 mg S...	100	SMT	Stadapharm	N3	80,67	109,00	←
10251140	ESCITALOPRAM STADA 20 mg S...	100	SMT	Stadapharm	N3	117,45	154,09	←



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Escitalopram HEXAL® 10 mg Schmelztabletten
Escitalopram HEXAL® 20 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Escitalopram HEXAL 10 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 10 mg Escitalopram, entsprechend 12,775 mg Escitalopramoxalat.

Escitalopram HEXAL 20 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 20 mg Escitalopram, entsprechend 25,55 mg Escitalopramoxalat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Escitalopram HEXAL 10 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 117,87 mg Lactose-Monohydrat.

Escitalopram HEXAL 20 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 235,74 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Escitalopram HEXAL 10 mg Schmelztabletten
Weiße bis cremefarbene runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, einem Durchmesser von 9 mm und der Prägung „10“ auf einer Seite.

Escitalopram HEXAL 20 mg Schmelztabletten
Weiße bis cremefarbene runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, einem Durchmesser von 12 mm und der Prägung „20“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Escitalopram HEXAL wird 1-mal täglich angewendet und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Schmelztablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie schnell zerfällt und ohne Wasser geschluckt werden kann. Die Schmelztablette ist zerbrechlich und sollte mit Vorsicht gehandhabt werden.

Escitalopram Schmelztabletten sind bioäquivalent zu Escitalopram Filmtabletten - bei einer bzgl. Geschwindigkeit und Menge vergleichbaren Resorption. Dosierung und Häufigkeit der Einnahme sind gleich wie bei Escitalopram Filmtabletten. Escitalopram HEXAL Schmelztabletten können als Alternative zu Escitalopram Filmtabletten angewendet werden.

Dosierung

Episoden einer Major Depression

Die übliche Dosis beträgt 10 mg 1-mal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Bis zum Ansprechen auf die Behandlung sind in der Regel 2-4 Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine Behandlung über mindestens 6 Monate notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern.

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt in der ersten Behandlungswoche 5 mg, dann wird auf 10 mg täglich gesteigert. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg 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 1-mal 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 reduziert oder bis auf maximal 20 mg 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 in Erwägung gezogen 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 einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des 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 des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Da die Zwangsstörung eine chronische Erkrankung ist, sollten die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

Der Behandlungserfolg und die Dosis sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (> 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

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

Stand: Mai 2014

510865/2



Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen wird in den ersten zwei Behandlungswochen eine Dosis von 5 mg täglich empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Vorsicht und eine besonders sorgfältige Titration der Dosis geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19

Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19 bekannt ist, sollten in den ersten zwei Wochen mit einer Anfangsdosis von 5 mg täglich behandelt werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Beim Absetzen der Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise herabgesetzt 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, Pfefferminz-Aroma oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms (mit Agitiertheit, Tremor, Hyperthermie etc.) kontraindiziert (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 wegen der Gefahr des Auftretens eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Escitalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder angeborenem Long-QT-Syndrom.

Escitalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (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 (Selektiver Serotoninrückaufnahme-Inhibitor) selektiver 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 klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörung können zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkte Angstsymptome auftreten. Diese paradoxe Reaktion klingt jedoch meistens innerhalb von zwei Wochen bei weiterer Behandlung von selbst ab. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser paradoxen Angstsymptome wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Escitalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten Krampfanfälle erstmals auftreten oder wenn die Häufigkeit von Krampfanfällen zunimmt (bei Patienten, bei denen bereits eine Epilepsie diagnostiziert wurde). SSRIs sollten bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht angewendet werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten engmaschig überwacht werden.

Manie

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

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Zuckerwerte verändern (Hypoglykämie oder Hyperglykämie). Es ist möglich, dass die Insulindosis und/oder die Dosis oraler Antidiabetika angepasst werden muss.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann. Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer



Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Akathisie/psychomotorische Unruhe
Die Anwendung von SSRIs/SNRI wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und einen Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft einhergeht mit der Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann eine Dosiserhöhung nützlich sein.

Hyponatriämie
Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund einer inadäquaten antidiuretischen Hormon-Sekretion (SIADH), ist unter der Therapie mit SSRIs selten beschrieben worden und ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Risikopatienten, wie älteren Patienten oder Patienten mit Zirrhose, oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, die eine Hyponatriämie verursachen können, ist Vorsicht geboten.

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 tricyclischen Antidepressiva [TZA], Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Ticlopidin und Dipyridamol) sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

EKT (Elektrokrampe)
Es liegen derzeit nur begrenzte klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von SSRIs und EKT vor; daher ist hier Vorsicht geboten.

Serotonin-Syndrom
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie Sumatriptan, andere Triptane, Tramadol oder Tryptophan.

In seltenen Fällen ist bei Patienten, die SSRIs zusammen mit serotonerger wirkenden Arzneimitteln eingenommen haben, von einem Serotonin-Syndrom berichtet

worden. Eine Kombination verschiedener Symptome, wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie kann auf die Entwicklung dieses Syndroms hinweisen. Bei dessen Auftreten sollte die Behandlung mit dem SSRI und dem serotonerger Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut
Die gleichzeitige Gabe von SSRIs und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung
Wenn die Behandlung beendet wird, sind Absetzsymptome häufig, insbesondere bei einem plötzlichen Abbruch der Therapie (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der Behandlung bei etwa 25 % der Patienten auf, die mit Escitalopram behandelt wurden, und bei 15 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren wie der Dauer und der Dosierung der Therapie sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und stromschlag-ähnlicher 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 sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch mit starker Intensität auftreten. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach der Beendigung der Behandlung auf, es gab aber auch sehr seltene Berichte von solchen Symptomen bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

Im Allgemeinen sind diese Symptome vorübergehend und klingen innerhalb von zwei Wochen ab, obwohl sie bei einigen Patienten auch länger bestehen bleiben können (2-3 Monate oder länger). Daher ist es ratsam, bei Beendigung der Therapie die Escitalopram-Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, angepasst an die Bedürfnisse des Patienten, zu verringern (siehe „Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung“, Abschnitt 4.2).

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

Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurde gezeigt, dass Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie oder bei Patienten mit kurz zurückliegendem akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen korrigiert werden, bevor die Behandlung mit Escitalopram begonnen wird.

Wenn Patienten mit klinisch stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, sollte eine Überprüfung des EKGs in Erwägung gezogen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Wenn während der Behandlung mit Escitalopram Anzeichen von Herzrhythmusstörungen auftreten, ist Escitalopram abzusetzen und ein EKG durchzuführen.

Engwinkelglaukom

SSRIs, einschließlich Escitalopram, können einen Einfluss auf die Pupillengröße haben, der in einer Mydriasis resultiert. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augenwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten, wenn Escitalopram angewendet wird.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Escitalopram HEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Irreversible nicht selektive MAO-Hemmer
Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhielten, und bei Patienten, die erst vor Kurzem einen SSRI abgesetzt und mit einem



solchen MAO-Hemmer begonnen haben, wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen entwickelten die Patienten ein Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Escitalopram darf nicht angewendet werden in Kombination mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Eine Behandlung mit einem nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmer darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Escitalopram begonnen werden.

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)
Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und einem MAO-A-Hemmer wie Moclobemid ist wegen des Risikos der Entwicklung eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine derartige Kombination unbedingt notwendig ist, muss mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und der Patient verstärkt klinisch überwacht werden.

Reversible, nicht selektive MAO-Hemmer (Linezolid)
Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nicht selektiver MAO-Hemmer und sollte daher bei Patienten unter der Behandlung mit Escitalopram nicht angewendet werden. Wenn die Kombination unbedingt notwendig ist, sollte eine möglichst geringe Dosis angewendet und der Patient engmaschig klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)
In Kombination mit Selegilin (irreversibler MAO-B-Hemmer) ist wegen der möglichen Entwicklung eines Serotonin-Syndroms Vorsicht geboten. Selegilin in Dosen bis zu 10 mg/Tag konnte zusammen mit racemischem Citalopram unbedenklich angewendet werden.

Verlängerung des QT-Intervalls
Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien zur Anwendung von Escitalopram zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Ein additiver Effekt von Escitalopram und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Gabe von Escitalopram zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Antipsychotika (z. B. Phenothiazin-Derivate, Pimozid, Haloperidol), tri-

zyklischen Antidepressiva, bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffen (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalaria-Mittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin), kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern
Serotonerge Arzneimittel
Eine gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln (z. B. Tramadol, Sumatriptan und andere Triptane) kann zu einem Serotonin-Syndrom führen.

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen
SSRIs können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. 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
Es liegen Berichte über Wirkungsverstärkungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan vor, daher sollen SSRIs zusammen mit diesen Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden.

Johanniskraut
Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) kann zu einer erhöhten Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hämorrhagie
Bei Kombination von Escitalopram und oralen Antikoagulantien kann es zu Veränderungen der Blutgerinnung kommen. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, müssen die Gerinnungsparameter bei Beginn oder Beendigung einer Escitalopram-Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) kann die Blutungsneigung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol
Zwischen Escitalopram und Alkohol sind weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten. Dennoch ist, wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln, die Kombination mit Alkohol nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren können
Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/Hy-

pomagnesiämie induzieren können, ist Vorsicht geboten, da diese Arzneimittel das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram
Der Metabolismus von Escitalopram wird hauptsächlich durch CYP2C19 gesteuert. Auch CYP3A4 und CYP2D6 tragen vermutlich, allerdings in einem geringeren Umfang, zur Metabolisierung bei. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint teilweise über CYP2D6 katalysiert zu werden.

Die Kombination von Escitalopram mit einmal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ca. 50 %) der Plasmakonzentrationen von Escitalopram.

Die Kombination von Escitalopram mit zweimal täglich 400 mg Cimetidin (mäßig starker allgemeiner Enzyminhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ca. 70 %) der Plasmakonzentrationen von Escitalopram. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gleichzeitig mit Cimetidin angewendet wird. Eine Dosis-Anpassung kann erforderlich sein.

Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Escitalopram und CYP2C19-Inhibitoren (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Tiotopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Eine Ermedrigung der Dosis von Escitalopram basierend auf der Überwachung von Nebenwirkungen während der Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln kann notwendig sein.

Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel
Escitalopram ist ein Inhibitor des Enzyms CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln gegeben wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite haben, wie Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt) oder einige ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z. B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung kann angeraten sein.

Die gleichzeitige Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führte in beiden Fällen zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel dieser zwei CYP2D6-Substrate.



In vitro-Studien haben gezeigt, dass Escitalopram auch eine schwache Hemmung von CYP2C19 hervorrufen kann. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die von CYP2C19 metabolisiert werden.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram HEXAL sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko.

Neugeborene, deren Mütter Escitalopram bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins dritte Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Stadien der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIs behandelt wurde: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Überspanntheit, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Absetzsymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen die Komplikationen unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN), auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1.000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1.000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit
Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übergeht. Daher wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

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

Obwohl für Escitalopram keine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und der psychomotorischen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden konnte, kann jedes Psychopharmakon die Urteilskraft und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Patienten sollten auf das potentielle Risiko hingewiesen werden, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten treten Nebenwirkungen in der ersten oder zweiten Behandlungswoche auf und nehmen normalerweise bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und, entweder aus placebo-kontrollierten 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 placebo-korrigiert.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 6

Verlängerung des QT-Intervalls

Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender Verlängerung des QT-Intervalls oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

Klasseneffekte

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder tricyclischen Antidepressiva (TZA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminz-Aroma Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere plötzliches Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (inklusive Parästhesien und stromschlagähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwinden, Kopfschmerz, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und vorübergehend, bei einigen Patienten können sie aber auch stark sein und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Escitalopram-Therapie ausschließlich erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Webseite: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Über-

Fachinformation



Escitalopram HEXAL® Schmelztabletten

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktion	
Endokrine Erkrankungen					Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		Hyponatriämie, Anorexie ²
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anomale Träume, verringerte Libido, Frauen: Anorgasmie	nächtliches Zähneknirschen, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen	Manie, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope	Serotoninsyndrom	Dyskinesien, Bewegungsstörungen, Krämpfe, psychomotorische Unruhe/Akathisie ²
Augenerkrankungen			Mydriasis, Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Herzerkrankungen			Tachykardie	Bradykardie	Elektrokardiogramm: QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen					orthostatische Hypotension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Sinusitis, Gähnen	Nasenbluten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit	gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)		
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		vermehrtes Schwitzen	Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz		Erythemen, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen		Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz	Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie		Galaktorrhö, Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Fieber	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.



Escitalopram HEXAL® Schmelztabletten

dosierungen anderer Arzneimittel. In der Mehrzahl der Fälle wurden leichte oder gar keine Symptome berichtet. Von Überdosierungen ausschließlich mit Escitalopram mit tödlichem Ausgang wurde selten berichtet; die Mehrzahl der Fälle ging einher mit Überdosierungen von Begleitmedikationen. Dosierungen zwischen 400 und 800 mg Escitalopram ohne Begleitmedikation wurden ohne schwerwiegende Symptome eingenommen.

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, sind hauptsächlich solche, die das zentrale Nervensystem betreffen (von Schwindel, Tremor und Agitiertheit bis zu seltenen Fällen eines Serotonin-Syndroms, Krämpfen und Koma), das gastrointestinale System (Übelkeit/Erbrechen) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie).

Maßnahmen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Luftwege sind freizuhalten, eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist sicherzustellen. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sollten in Betracht gezogen werden. Die Magenspülung sollte nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Empfohlen wird die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden symptomorientierten Maßnahmen.

Im Falle von Überdosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmie, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten mit veränderten Stoffwechsel, z. B. Leberinsuffizienz, wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N08AB10

Wirkmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahmehemmer mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet auch an einer allosterischen Bindungsstelle des Serotonintransporters, allerdings mit einer 1.000-fach geringeren Affinität.

Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, Dopamin D₁- und D₂-Rezeptoren sowie α_1 , α_2 , β -Adrenorezeptoren und Hista-

min H₁-, cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ, 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, placebo-kontrollierten 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 Dosierungempfehlung 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, placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) zeigte sich Escitalopram in der Akutbehandlung von Episoden einer Major Depression wirksam. In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention wurden 274 Patienten, die während einer initialen open-label Behandlungsphase über 8 Wochen auf 10 oder 20 mg Escitalopram/Tag angesprochen hatten, zur Weiterbehandlung bis zu 26 Wochen mit Escitalopram in gleicher Dosierung oder mit Placebo, randomisiert. In dieser Studie verzeichneten die Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten, in den folgenden 36 Wochen eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rückfall, verglichen mit denen, die Placebo erhielten.

Soziale Angststörung

Escitalopram war bei sozialer Angststörung sowohl in drei Kurzzeitstudien (12 Wochen) als auch in einer Studie über 6 Monate zur Rückfallprävention bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, wirksam. In einer Dosisfindungsstudie über 24 Wochen 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 placebo-kontrollierten Studien wirksam.

Geapoolte Daten aus drei Studien mit ähnlichem Studiendesign, in denen 421 Patienten unter Escitalopram und 419 Patienten unter Placebo zusammengefasst wurden, ergaben einen Response bei 47,5 % der Patienten unter Escitalopram und 23,9 % der Patienten unter Placebo sowie eine Remission bei 37,1 % der Patienten unter Escitalopram und 20,8 % der

Patienten unter Placebo. Eine anhaltende Wirkung wurde ab der ersten Woche beobachtet.

Die Langzeitwirksamkeit von 20 mg/Tag Escitalopram wurde in einer 24- bis 78-wöchigen, randomisierten Studie zur Langzeitwirksamkeit an 373 Patienten gezeigt, die in der 12-wöchigen, initialen, open-label Behandlungsphase auf die Behandlung angesprochen hatten.

Zwangsstörung

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie unterschieden sich 20 mg/Tag Escitalopram auf der Y-BOCS Gesamtskala nach 12 Wochen von Placebo. Nach 24 Wochen erwiesen sich sowohl 10 als auch 20 mg/Tag Escitalopram als überlegen im Vergleich zu Placebo.

Rückfallprävention wurde für 10 und 20 mg/Tag Escitalopram bei Patienten gezeigt, die in einer 16-wöchigen open-label Behandlungsphase auf Escitalopram angesprochen hatten und in eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Behandlungsphase eingeschlossen wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeit

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (der Mittelwert der Zeit bis zum Auftreten der maximalen Plasmakonzentration (mittlere T_{max}) beträgt 4 Stunden nach Mehrfachgabe). Wie beim racemischen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit nahezu 80 % zu erwarten.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) nach oraler Gabe beträgt etwa 12-26 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Escitalopram und seinen Hauptmetaboliten liegt unter 80 %.

Biotransformation

Escitalopram wird in der Leber zu demethylierten und didemethylierten Metaboliten verstoffwechselt. Diese beiden Substanzen sind pharmakologisch aktiv. Alternativ kann der Stickstoff zum N-Oxid-Metaboliten oxidiert werden. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden zum Teil als Glucuronide ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe betragen die Konzentrationen der Demethyl- und der Didemethyl-Metaboliten im Allgemeinen durchschnittlich 28-31 % bzw. < 5 % der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von Escitalopram zum demethylierten Metaboliten wird hauptsächlich über CYP2C19 vermittelt. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.



Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) nach Mehrfachgabe beträgt etwa 30 Stunden und die orale Plasmasclearance (Cl_{oral}) etwa 0,6 l/min. Die Hauptmetaboliten haben eine signifikant längere Halbwertszeit.

Escitalopram und seine Hauptmetaboliten werden vermutlich sowohl über die Leber (metabolisch) als auch über die Nieren eliminiert, wobei der größte Teil der Dosis als Metaboliten über den Urin ausgeschieden wird.

Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear. Die Steady-State-Plasmaspiegel werden etwa innerhalb einer Woche erreicht. Durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen von 50 nmol/l (Bereich 20 bis 125 nmol/l) werden bei einer täglichen Dosis von 10 mg erreicht.

Ältere Menschen (> 65 Jahre)

Escitalopram wird von älteren Patienten anscheinend langsamer eliminiert als von jüngeren Patienten. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden um 50 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Kriterien A und B) war die Halbwertszeit von Escitalopram etwa doppelt so lang und die Plasmakonzentrationen waren etwa 80 % höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Mit racemischem Citalopram wurde eine verlängerte Halbwertszeit und ein geringfügiger Anstieg der Plasmakonzentrationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet (Cl_{cr} 10-53 ml/min). Die Plasmakonzentration der Metaboliten wurde nicht untersucht, könnte aber erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

Es wurde beobachtet, dass Personen mit eingeschränkter CYP2C19-Funktion (poor metaboliser) eine doppelt so hohe Plasmakonzentration von Escitalopram aufweisen wie Personen mit diesbezüglich hoher Stoffwechselrate (extensive metaboliser). Bei Personen mit eingeschränkter CYP2D6-Funktion wurde keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration festgestellt (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 Toxizitätsstudien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram Kardiotoxizität, einschließlich einer Stauungsinsuffizienz, nach Behandlung über einige Wochen mit generell toxischen Dosen. Die Kardiotoxizität schien eher mit den Spitzenwerten der Plasmakonzentration als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren. Die Spitzenwerte der Plasmakonzentration waren in der Dosisgruppe ohne toxische Symptome (no-effect-level) höher (8-fach) als bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3-4-mal so hoch waren, wie bei klinischer Anwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6-7-mal höher als die Exposition bei klinischer Anwendung.

Die Befunde stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem überhöhten Einfluss auf biogene Amine, d.h. sie sind sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen und führen zu hämodynamischen Effekten (Verringerung des koronären Blutflusses) und Ischämie. Jedoch ist der genaue Mechanismus für die Kardiotoxizität bei Ratten nicht geklärt. Die klinischen Erfahrungen mit Citalopram und die Ergebnisse aus den klinischen Studien mit Escitalopram lassen nicht darauf schließen, dass diese Ergebnisse ein entsprechendes klinisches Korrelat aufweisen.

In einigen Geweben von Ratten z. B. in Lunge, Nebenhoden und Leber wurde nach längerdauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein erhöhter Gehalt an Phospholipiden gefunden. 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 eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) im Zusammenhang mit der Gabe von vielen kationischen amphiphilen Arzneimitteln beobachtet. Ob dieses Phänomen für den Menschen irgendeine signifikante Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

In der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fötales Gewicht und reversible Verzögerung der Knochenbildung) bei Expositionen beobachtet, die, bezogen auf den AUC-Wert, über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

Eine prä- und postnatale Studie zeigte eine reduzierte Überlebensrate in der Laktationsphase bei Expositionen auf, die bezogen auf den AUC-Wert, über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen.

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

- Mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Croscarmellose-Natrium
- Polacrinlin-Kalium
- Acesulfam-Kalium
- Nacetylsalicylsäure
- Magnesiumstearat (Ph.Eur)
- Pfefferminz-Aroma, Pulver (enthält Maltodextrin [aus Mais], modifizierte Stärke E1450 [Mais], Pfefferminzöl [Mentha arvensis])
- Salzsäure 37% (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminium/OPA mit abziehbarer Folie aus Papier/PET/Aluminium.

Packungen mit 20, 28, 50, 98, 100 und 200 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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



- | | | |
|---|--|--|
| <p>7. INHABER DER ZULASSUNG
Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com</p> | | |
| <p>8. ZULASSUNGSNUMMER
89828.00.00
89830.00.00</p> | | |
| <p>9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG
21.01.2014</p> | | |
| <p>10. STAND DER INFORMATION
Mai 2014</p> | | |
| <p>11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig</p> | | |

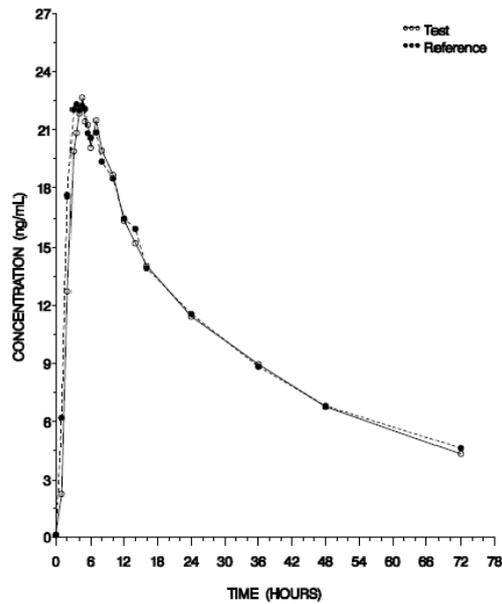
**Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von
Escitalopram HEXAL 20 mg Schmelztabletten**

Eine im Jahr 2011 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert, Nüchternstudie) an 17 gesunden, weiblichen und männlichen Probanden (8 Frauen und 9 Männer, 24 - 84 Jahre) ergab nach Einzelgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	24,83 ± 5,55	25,00 ± 6,05
t_{min} [h] Zeitpunkt der minimalen Plasmakonzentration	4,41 ± 1,54	3,85 ± 1,21
AUC_{0-72} [ng/ml·h] Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve	717,40 ± 208,61	732,78 ± 203,16

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmapegelverläufe von Escitalopram im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentration-Zeit-Diagramm:





1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Escitalopram-neuraxpharm 10 mg Schmelztabletten
Escitalopram-neuraxpharm 20 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Escitalopram-neuraxpharm 10 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 10 mg Escitalopram, entsprechend 12,776 mg Escitalopramoxalat.

Escitalopram-neuraxpharm 20 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 20 mg Escitalopram, entsprechend 25,552 mg Escitalopramoxalat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Escitalopram-neuraxpharm 10 mg Schmelztabletten:
Jede Schmelztablette enthält 117,87 mg Lactose-Monohydrat.

Escitalopram-neuraxpharm 20 mg Schmelztabletten:
Jede Schmelztablette enthält 235,74 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Escitalopram-neuraxpharm 10 mg Schmelztabletten

Weiß bis cremefarbene runde, flache Tabletten mit abgeschragten Kanten, einem Durchmesser von 9 mm und der Prägung „10“ auf einer Seite.

Escitalopram-neuraxpharm 20 mg Schmelztabletten

Weiß bis cremefarbene runde, flache Tabletten mit abgeschragten Kanten, einem Durchmesser von 12 mm und der Prägung „20“ auf einer Seite.

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

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Escitalopram-neuraxpharm wird einmal täglich angewendet und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Schmelztablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie schnell zerfällt und ohne Wasser geschluckt werden kann. Die Schmelztablette ist zerbrechlich und sollte mit Vorsicht gehandhabt werden.

Escitalopram Schmelztabletten sind bioäquivalent zu Escitalopram Filmtabletten + bei einer bzgl. Geschwindigkeit und Menge vergleichbaren Resorption. Dosierung und Häufigkeit der Einnahme sind gleich wie bei Escitalopram Filmtabletten. Escitalopram Schmelztabletten können als Alternative zu Escitalopram Filmtabletten angewendet werden.

Dosierung

Episoden einer Major Depression

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

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt in der ersten Behandlungswoche 5 mg, dann wird auf 10 mg täglich gesteigert. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg 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 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 reduziert oder bis auf maximal 20 mg 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 ansprechen, wurde über 6 Monate untersucht und kann individuell zur Rückfallvermeidung in Erwägung gezogen 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 einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des 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 des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden. Da die Zwangsstörung eine chronische Erkrankung ist, sollten die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind. Der Behandlungserfolg und die Dosis sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 5 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche

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

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($CL_{CR} < 30$ ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen wird in den ersten zwei Behandlungswochen eine Dosis von 5 mg täglich empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Vorsicht und eine besonders sorgfältige Titration der Dosis geboten (siehe Abschnitt 5.2).



Verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19

Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19 bekannt ist, sollten in den ersten zwei Wochen mit einer Anfangsdosis von 6 mg täglich behandelt werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Beim Absetzen der Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise herabgesetzt werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). 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, Pfefferminz-Aroma oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms (mit Agitiertheit, Tremor, Hyperthermie etc.) kontraindiziert (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 wegen der Gefahr des Auftretens eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Escitalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder angeborenem Long-QT-Syndrom.

Escitalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (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 (Selektiver Serotoninrückaufnahme-Inhibitor) selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer).

Kinder und Jugendliche

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

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörung können zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkte Angstsymptome auftreten. Diese paradoxe Reaktion klingt jedoch meistens innerhalb von zwei Wochen bei weiterer Behandlung von selbst ab. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser paradoxen Angstsymptome wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Escitalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten Krampfanfälle erstmals auftreten oder wenn die Häufigkeit von Krampfanfällen zunimmt (bei Patienten, bei denen bereits eine Epilepsie diagnostiziert wurde). SSRIs sollten bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht angewendet werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten engmaschig überwacht werden.

Manie

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

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Zuckerwerte verändern (Hypoglykämie oder Hyperglykämie). Es ist möglich, dass die Insulindosis und/oder die Dosis oraler Antidiabetika angepasst werden muss.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen.

Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer angemessigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Akathisie / Psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von SSRIs/SSNRIs wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und einen Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft einhergeht mit der Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann eine Dosiserhöhung nachteilig sein.

Hypnatriämie

Hypnatriämie, wahrscheinlich aufgrund einer inadäquaten antidiuretischen Hormon-Sekretion (SIADH), ist unter der Therapie mit SSRIs selten beschrieben worden und ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Risikopatienten, wie älteren Patienten oder Patienten mit Zirrhose oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, die eine Hypnatriämie verursachen können, ist Vorsicht geboten.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über pathologische Hautblutungen wie z. B. Ekchymosen und Purpura unter SSR-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.

Januar 2014



(dies sind z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva (TZA), Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Ticlopidin und Dipyridamol), sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

EKT (Elektrokramptherapie)

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von SSRIs und EKT vor; daher ist hier Vorsicht geboten.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie Sumatriptan, andere Triptane, Tramadol oder Tryptophan. In seltenen Fällen ist bei Patienten, die SSRIs zusammen mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln eingenommen haben, von einem Serotonin-Syndrom berichtet worden. Eine Kombination verschiedener Symptome, wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie kann auf die Entwicklung dieses Syndroms hinweisen. Bei dessen Auftreten sollte die Behandlung mit dem SSRI und dem serotonergen Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Gabe von SSRIs und Johanniskraut-Präparaten (Hypericum perforatum) kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Wenn die Behandlung beendet wird, sind Absetzsymptome häufig, insbesondere bei einem plötzlichen Abbruch der Therapie (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der Behandlung bei etwa 25 % der Patienten auf, die mit Escitalopram behandelt wurden, und bei 15 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren wie der Dauer und der Dosierung der Therapie sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein. Schwindelgefühle, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und Stromschlag-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Ängstlichkeit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwinden, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch mit starker Intensität auftreten.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach der Beendigung der Behandlung auf, es gab aber auch sehr seltene Berichte von solchen Symptomen

bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

Im Allgemeinen sind diese Symptome vorübergehend und klingen innerhalb von zwei Wochen ab, obwohl sie bei einigen Patienten auch länger bestehen bleiben können (2 - 3 Monate oder länger). Daher ist es ratsam, bei Beendigung der Therapie die Escitalopram-Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, angepasst an die Bedürfnisse des Patienten, zu verringern (siehe „Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung“, Abschnitt 4.2).

Koronare Herzerkrankung

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

Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurde gezeigt, dass Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie oder bei Patienten mit kurz zurückliegendem akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen korrigiert werden, bevor die Behandlung mit Escitalopram begonnen wird.

Wenn Patienten mit klinisch stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, sollte eine Überprüfung des EKGs in Erwägung gezogen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Wenn während der Behandlung mit Escitalopram Anzeichen von Herzrhythmusstörungen auftreten, ist Escitalopram abzusetzen und ein EKG durchzuführen.

Engwinkelglaukom

SSRIs einschließlich Escitalopram können einen Einfluss auf die Pupillengröße haben, der in einer Mydriasis resultiert. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augenhinns führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten, wenn Escitalopram angewendet wird.

Escitalopram-neuraxpharm enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Irreversible nicht selektive MAO-Hemmer
Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten, und bei Patienten, die erst vor kurzem einen SSRI abgesetzt und mit einem solchen MAO-Hemmer begonnen haben, wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen entwickelten die Patienten ein Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Escitalopram darf nicht angewendet werden in Kombination mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Eine Behandlung mit einem nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmer darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Escitalopram begonnen werden.

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und einem MAO-A-Hemmer wie Moclobemid ist wegen des Risikos der Entwicklung eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine derartige Kombination unbedingt notwendig ist, muss mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und der Patient verstärkt klinisch überwacht werden.

Reversible, nicht selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibel, nicht selektiver MAO-Hemmer und sollte daher bei Patienten unter der Behandlung mit Escitalopram nicht angewendet werden. Wenn die Kombination unbedingt notwendig ist, sollte eine möglichst geringe Dosis angewendet und der Patient engmaschig klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)

In Kombination mit Selegilin (irreversibler MAO-B-Hemmer) ist wegen der möglichen Entwicklung eines Serotonin-Syndroms Vorsicht geboten. Selegilin in Dosen bis zu 10 mg/Tag konnte zusammen mit racemischem Citalopram unbedenklich angewendet werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien zur Anwendung von Escitalopram zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt.

Ein additiver Effekt von Escitalopram und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Gabe von

Januar 2014



Escitalopram zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III, Antipsychotika (z. B. Phänothiazin-Derivate, Pimozid, Haloperidol), tricyclischen Antidepressiva, bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffen (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalaria-Mittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin), kontraindiziert.

Kombinationen, die besonders Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Serotonerge Arzneimittel

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

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

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

Lithium, Tryptophan

Es liegen Berichte über Wirkungsverstärkungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan vor, daher sollen SSRIs zusammen mit diesen Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram und Johanniskraut-Präparaten (*Hypericum perforatum*) kann zu einer erhöhten Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hämorrhagie

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

Die gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) kann die Blutungsneigung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Zwischen Escitalopram und Alkohol sind weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten. Dennoch ist, wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln, die Kombination mit Alkohol nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren können

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren können, ist Vorsicht geboten, da diese Arzneimittel

das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

Der Metabolismus von Escitalopram wird hauptsächlich durch CYP2C19 gesteuert. Auch CYP3A4 und CYP2D6 tragen vermutlich, allerdings in einem geringeren Umfang, zur Metabolisierung bei. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint teilweise über CYP2D6 katalysiert zu werden.

Die Kombination von Escitalopram mit einmal täglich 90 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ca. 50 %) der Plasmaxkonzentrationen von Escitalopram.

Die Kombination von Escitalopram mit zweimal täglich 400 mg Cimetidin (mäßig starker allgemeiner Enzyminhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ca. 70 %) der Plasmaxkonzentrationen von Escitalopram. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gleichzeitig mit Cimetidin angewendet wird. Eine Dosis-Anpassung kann erforderlich sein.

Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Escitalopram und CYP2C19-Inhibitoren (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Eine Erniedrigung der Dosis von Escitalopram basierend auf der Überwachung von Nebenwirkungen während der Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln kann notwendig sein.

Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Escitalopram ist ein Inhibitor des Enzyms CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln gegeben wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite haben, wie Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt), oder mit einigen ZNS-wirksamen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z. B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung kann angebracht sein.

Die gleichzeitige Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führte in beiden Fällen zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel dieser zwei CYP2D6-Substrate.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Escitalopram auch eine schwache Hemmung von CYP2C19 hervorrufen kann. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die von CYP2C19 metabolisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram-neuraxpharm sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko. Neugeborene, deren Mütter Escitalopram bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins dritte Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Stadien der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIIs behandelt wurde: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Angstliches/erregtes Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Absetzsymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen die Komplikationen unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1.000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1.000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übergeht. Daher wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Escitalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.



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 ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Ängstlichkeit, Humeiosigkeit, anormale Träume, verringerte Libido, Frauen: Anorgasmie
	Gelegentlich	Nächtliches Zähneknirschen, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit
	Selten	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen
	Nicht bekannt	Mania, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ²
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 ¹
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Mydriasis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Bradykardie
	Nicht bekannt	Elektrokardiogramm: QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Sinusitis, Gähnen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Nasenbluten
	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, Ergebnisse von Leberfunktions-tests abnormal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Gelegentlich	Urtikarie, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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: Präpismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme

Januar 2014

¹ Diese Nebenwirkungen wurden für die Arzneimittelklasse der SSRIs berichtet.
² 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).

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

Obwohl für Escitalopram keine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und der psychomotorischen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden konnte, kann jedes Psychopharmakon die Urteilskraft und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Patienten sollten auf das potentielle Risiko hingewiesen werden, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten treten Nebenwirkungen in der ersten oder zweiten Behandlungswoche auf und nehmen normalerweise bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und, entweder aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien oder spontanen Berichten nach der Markteinführung, auch für Escitalopram berichtet wurden, sind in der Tabelle links auf dieser Seite nach Organklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

Die Häufigkeiten wurden aus klinischen Studien übernommen; sie sind nicht Placebo-korrigiert. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Verlängerung des QT-Intervalls

Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender Verlängerung des QT-Intervalls oder anderen Herzkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

Klasseneffekte

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Das Absetzen von SSRI/SNRI (insbesondere plötzliches Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen, Schwindelgefühl, sensorische Störungen (inklusive Parästhesien und Stromschlag-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit



und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen.

Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und vorübergehend, bei einigen Patienten können sie aber auch stark und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Escitalopram-Therapie ausschließlich erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarni.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen anderer Arzneimittel. In der Mehrzahl der Fälle wurden leichte oder gar keine Symptome berichtet. Von Überdosierungen ausschließlich mit Escitalopram mit tödlichem Ausgang wurde selten berichtet; die Mehrzahl der Fälle ging einher mit Überdosierungen von Begleitmedikationen, Dosierungen zwischen 400 und 800 mg Escitalopram ohne Begleitmedikation wurden ohne schwerwiegende Symptome eingenommen.

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, sind hauptsächlich solche, die das zentrale Nervensystem betreffen (von Schwindel, Tremor und Agilität bis zu seltenen Fällen eines Serotonin-Syndroms, Krämpfen und Koma), das gastrointestinale System (Übelkeit/Erbrechen) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardia, Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie).

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Luftwege sind freizuhalten, eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist sicherzustellen. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sollten in Betracht gezogen werden. Die Magenspülung sollte nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Empfeh-

len wird die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden symptomorientierten Maßnahmen.

Im Falle von Überdosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmie, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten mit verändertem Stoffwechsel, z. B. Leberinsuffizienz, wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB10

Wirkmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Serotonin-(5-HT)Wiederaufnahme-Hemmer mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet auch an einer allosterischen Bindungsstelle des Serotonintransporters, allerdings mit einer 1000-fach geringeren Affinität.

Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁- und D₂-Rezeptoren sowie α_1 -, α_2 -, β -Adrenorezeptoren und Histamin H₁-, cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ, 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, Placebo-kontrollierten EKG-Studie an gesunden Probanden betrug die QTc-Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Fridericia-Korrektur) 4,3 ms (80 % CI 2,2 - 6,4) bei einer Dosis von 10 mg/Tag und 10,7 ms (80 % 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, Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) zeigte sich Escitalopram in der Akutbehandlung von Episoden einer Major Depression wirksam. In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention wurden 274 Patienten, die während einer initialen open-label Behandlungsphase über 8 Wochen auf 10 oder 20 mg Escitalopram/Tag angesprochen hatten, zur Weiterbehandlung bis zu 36 Wochen mit Escitalopram in gleicher Dosierung oder mit Placebo randomisiert. In dieser Studie verzeichneten die Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten, in den folgenden 36 Wochen eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rückfall, verglichen mit denen, die Placebo erhielten.

Soziale Angststörung

Escitalopram war bei sozialer Angststörung sowohl in drei Kurzzeitstudien (12 Wochen) als auch in einer Studie über 6 Monate zur Rückfallprävention bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, wirksam. In einer Dosisfindungsstudie über 24 Wochen 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 Placebo-kontrollierten Studien wirksam.

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

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

Zwangsstörung

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie unterschieden sich 20 mg/Tag Escitalopram auf der Y-BOCS Gesamtskala nach 12 Wochen von Placebo. Nach 24 Wochen erwiesen sich sowohl 10 als auch 20 mg/Tag Escitalopram als überlegen im Vergleich zu Placebo.

Rückfallprävention wurde für 10 und 20 mg/Tag Escitalopram bei Patienten gezeigt, die in einer 18-wöchigen open-label Behandlungsphase auf Escitalopram angesprochen hatten und in eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase eingeschlossen wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (der Mittelwert der Zeit bis zum Auftreten der maximalen Plasmakonzentration (mittlere T_{max}) beträgt 4 Stunden nach Mehrfachgabe). Wie beim racemischen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit nahezu 80 % zu erwarten.

Verteilung

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

Biotransformation

Escitalopram wird in der Leber zu demethylierten und didemethylierten Metaboliten verstoffwechselt. Diese beiden



Substanzen sind pharmakologisch aktiv. Alternativ kann der Stickstoff zum N-Oxid-Metaboliten oxidiert werden. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden zum Teil als Glucuronide ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe betragen die Konzentrationen der Demethyl- und der Didemethyl-Metaboliten im Allgemeinen durchschnittlich 28 - 31 % bzw. < 5 % der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von Escitalopram zum demethylierten Metaboliten wird hauptsächlich über CYP2C19 vermittelt. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) nach Mehrfachgabe beträgt etwa 30 Stunden und die orale Plasmaclearance (CL_{oral}) etwa 0,6 l/min. Die Hauptmetaboliten haben eine signifikant längere Halbwertszeit.

Escitalopram und seine Hauptmetaboliten werden vermutlich sowohl über die Leber (metabolisch) als auch über die Nieren eliminiert, wobei der größte Teil der Dosis als Metaboliten über den Urin ausgeschieden wird.

Linearität / Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear. Die Steady-state-Plasmaspiegel werden etwa innerhalb einer Woche erreicht. Durchschnittliche Steady-state-Konzentrationen von 50 nmol/l (Bereich 20 bis 125 nmol/l) werden bei einer täglichen Dosis von 10 mg erreicht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Escitalopram wird von älteren Patienten anscheinend langsamer eliminiert als von jüngeren Patienten. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden um 50 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Kriterien A und B) war die Halbwertszeit von Escitalopram etwa doppelt so lang und die Plasmakonzentrationen waren etwa 80 % höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Mit racemischem Citalopram wurde eine verlängerte Halbwertszeit und ein geringfügiger Anstieg der Plasmakonzentrationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet (CL_{cr} 10 - 53 ml/min). Die Plasmakonzentration der Metabolite wurde nicht untersucht, könnte aber erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

Es wurde beobachtet, dass Personen mit eingeschränkter CYP2C19-Funktion (poor metabolizers) eine doppelt so hohe Plasmakonzentration von Escitalopram aufweisen wie Personen mit diesbezüglich hoher Stoffwechselrate (extensive metabolizers). Bei Personen mit eingeschränkter CYP2D6-Funktion wurde keine signifikante Ände-

rung der Plasmakonzentration festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Escitalopram wurde keine komplette 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.

In vergleichenden Toxizitätsstudien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram nach Behandlung über einige Wochen mit generell toxischen Dosen Kardiotoxizität, einschließlich einer Strömungsinsuffizienz. Die Kardiotoxizität schien eher mit den Spitzenwerten der Plasmakonzentration als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren. Die Spitzenwerte der Plasmakonzentration waren in der Dosisgruppe ohne toxische Symptome (no-effect-level) höher (8-fach) als bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3- bis 4-mal so hoch waren, wie bei klinischer Anwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6- bis 7-mal höher als die Exposition bei klinischer Anwendung.

Die Befunde stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem überhöhten 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. Jedoch ist der genaue Mechanismus für die Kardiotoxizität bei Ratten nicht geklärt. Die klinischen Erfahrungen mit Citalopram und die Ergebnisse aus den klinischen Studien mit Escitalopram lassen nicht darauf schließen, dass diese Ergebnisse ein entsprechendes klinisches Korrelat aufweisen.

In einigen Geweben von Ratten z. B. in Lunge, Nebenhoden und Leber wurde nach längerdauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein erhöhter Gehalt an Phospholipiden gefunden. 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 eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) im Zusammenhang mit der Gabe von vielen kationischen amphiphilen Arzneimitteln beobachtet. Ob dieses Phänomen für den Menschen irgendeine signifikante Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

In der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fötales Gewicht und reversible Verzögerung der Knochenbildung) bei Expositionen beobachtet, die bezogen auf den AUC-Wert über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

Eine prä- und postnatale Studie zeigte eine reduzierte Überlebensrate in der Laktationsphase bei Expositionen auf, die bezogen

auf den AUC-Wert über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen.

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

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Poloxylin-Kalium
Acetosulfem-Kalium
Naoheperindindihydrochlorid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Pfefferminz-Aroma, Pulver (enthält Maltodextrin (aus Mais), modifizierte Stärke E 1480 (Mais), Pfefferminzöl (Mentha arvensis))
Salzsäure 37 % (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminium/
oPA mit abziehbarer Folie aus Papier/PET/
Aluminium.
Packungen mit 20, 50 und 100 Schmelztabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Eilabach-Salbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1080-0
Fax 02173 / 1080-333

8. ZULASSUNGNUMMERN

88039.00.00
88041.00.00



- 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG
21.01.2014
- 10. STAND DER INFORMATION
01/2014
- 11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig

Januar 2014

Escil2/1

1401

8

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Escitalopram STADA® 10 mg Schmelztabletten
Escitalopram STADA® 20 mg Schmelztabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Escitalopram STADA® 10 mg Schmelztabletten

1 Schmelztablette enthält 10 mg Escitalopram als Escitalopramoxal.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Schmelztablette enthält 117,87 mg Lactose-Monohydrat und Pfefferminzöl.

Escitalopram STADA® 20 mg Schmelztabletten

1 Schmelztablette enthält 20 mg Escitalopram als Escitalopramoxal.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Schmelztablette enthält 235,74 mg Lactose-Monohydrat und Pfefferminzöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schmelztablette

Escitalopram STADA® 10 mg Schmelztabletten

Weiß bis fast weiß, runde, flache Tablette mit abgerundeten Kanten und der Prägung „10“ auf einer Seite.

Escitalopram STADA® 20 mg Schmelztabletten

Weiß bis fast weiß, runde, flache Tablette mit abgerundeten Kanten und der Prägung „20“ auf einer Seite.

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

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Escitalopram STADA® wird 1-mal täglich angewendet und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Schmelztablette sollte auf die Zungenspitze gegeben werden, wo sie schnell zerfällt und ohne Wasser geschluckt werden kann. Die Schmelztablette ist zerbrechlich und sollte mit Vorsicht gehandhabt werden.

Escitalopram Schmelztabletten sind bioäquivalent zu Escitalopram Filmtabletten – bei einer bzgl. Geschwindigkeit und Menge vergleichbaren Resorption. Dosierung und Häufigkeit der Einnahme sind gleich wie bei Escitalopram Filmtabletten. Escitalopram

STADA® Schmelztabletten können als Alternative zu Escitalopram Filmtabletten angewendet werden.

Dosierung

Escitalopram STADA® eignet sich nicht für alle nachfolgend beschriebenen Dosierungen. Für diese Dosierungen muss auf andere im Markt befindliche Arzneimittel zurückgegriffen werden.

Episoden einer Major Depression

Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Bis zum Ansprechen auf die Behandlung sind in der Regel 2–4 Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine Behandlung über mindestens 6 Monate notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern.

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt in der ersten Behandlungswoche 5 mg, dann wird auf 10 mg täglich gesteigert. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg 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 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 reduziert oder bis auf maximal 20 mg 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 ansprechen, wurde über 6 Monate untersucht und kann individuell zur Rückfallvermeidung in Erwägung gezogen 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 einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des 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 des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Da die Zwangsstörung eine chronische Erkrankung ist, sollten die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum behandelt werden, um sicherzustellen, dass alle Symptome beseitigt sind.

Der Behandlungserfolg und die Dosis sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 5 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen wird in den ersten zwei Behandlungswochen eine Dosis von 5 mg täglich empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Vorsicht und eine besonders sorgfältige Titration der Dosis geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19

Patienten, von denen eine verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19 bekannt ist, sollten in den ersten zwei Wochen mit einer Anfangsdosis von 5 mg täglich behandelt werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Abzesssymptome bei Beendigung der Behandlung

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Abzesserscheinungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverminderung oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Abzesserscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut

April 2014

115198-0736 – Escitalopram STADA 10 mg/20 mg Schmelztabletten – 0

einzunehmen, um dies dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Pfefferminzaroma oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms (mit Agilität, Tremor, Hyperthermie etc.) kontraindiziert (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 wegen der Gefahr des Auftretens eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Escitalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder angeborenem Long-QT-Syndrom.
- Escitalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (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 (Selektiver Serotoninrückaufnahme-Inhibitor) selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Escitalopram sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidgedanken 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 klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient in Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörung können zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkte Angstsymptome auftreten. Diese paradoxe Reaktion klingt jedoch meistens innerhalb von zwei Wochen bei weiterer Behandlung von selbst ab. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser paradoxen Angstsymptome wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Escitalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten Krampfanfälle erstmals

auftreten oder wenn die Häufigkeit von Krampfanfällen zunimmt (bei Patienten, bei denen bereits eine Epilepsie diagnostiziert wurde). SSRIs sollten bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht angewendet werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten engmaschig überwacht werden.

Manie

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

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Zuckerwerte verändern (Hypoglykämie oder Hyperglykämie). Es ist möglich, dass die Insulindosis und/oder die Dosis oraler Antidiabetika angepasst werden muss.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten

unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von SSRIs/SNRIIs wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und einen Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft einhergeht mit der Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann eine Dosiserhöhung nachteilig sein.

Hyponatämie

Hyponatämie, wahrscheinlich aufgrund einer inadäquaten antidiuretischen Hormon-Sekretion (SIADH), ist unter der Therapie mit SSRIs selten beschrieben worden und ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Risikopatienten, wie älteren Patienten oder Patienten mit Zimmisa, oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, die eine Hyponatämie verursachen können, ist Vorsicht geboten.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über pathologische Hautläsionen 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 tricyclischen Antidepressiva (TZA), Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Ticlopidin und Dipyridamol) sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

EKT (Elektrikampflitherapie)

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von SSRIs und EKT vor; daher ist hier Vorsicht geboten.

Serotonin-Syndrom

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

In seltenen Fällen ist bei Patienten, die SSRIs zusammen mit serotonerg wirkenden Arzneimitteln eingenommen haben, von einem Serotonin-Syndrom berichtet worden. Eine Kombination verschiedener Symptome, wie Agilität, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie kann auf die Entwicklung dieses Syndroms hinweisen. Bei dessen Auftreten sollte die Behandlung mit dem SSRI und dem serotonergen Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Gabe von SSRIs und Johanniskrautpräparaten (Hypericum perforatum) kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Absetzreaktionen (treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders

wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der Behandlung bei etwa 25% der Patienten auf, die mit Escitalopram behandelt wurden, und bei 15% der Patienten, die Placebo erhielten.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schläftstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2–3 Monate oder länger).

Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit Escitalopram STADA® die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzmaßnahmen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs“ im Abschnitt 4.2).

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

Verlängerung des QT-Intervalls
Es wurde gezeigt, dass Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ausgeprägter Bradykardie oder bei Patienten mit kurz zurückliegendem akutem Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz.

Elektrolystörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und müssen korrigiert werden, bevor die Behandlung mit Escitalopram begonnen wird.

Wenn Patienten mit klinisch stabilen Herzerkrankungen behandelt werden, sollte eine Überprüfung des EKGs in Erwägung gezogen werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Wenn während der Behandlung mit Escitalopram Anzeichen von Herzrhythmusstörungen auftreten, ist Escitalopram abzusetzen und ein EKG durchzuführen.

Engwinkelglaukom
SSRIs einschließlich Escitalopram können einen Einfluss auf die Pupillengröße haben, der in einer Mydriasis resultiert. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten, wenn Escitalopram angewendet wird. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Escitalopram STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:
Irreversible nicht selektive MAO-Hemmer:

Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten und bei Patienten, die erst vor kurzem einen SSRI abgesetzt und mit einem solchen MAO-Hemmer begonnen haben, wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen entwickelten die Patienten ein Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Escitalopram darf nicht angewendet werden in Kombination mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern. Escitalopram kann 14 Tage nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Eine Behandlung mit einem nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmer darf frühestens 7 Tage nach Absetzen von Escitalopram begonnen werden.

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und einem MAO-A-Hemmer wie Moclobemid ist wegen des Risikos der Entwicklung eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine derartige Kombination unbedingt notwendig ist, muss mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und der Patient verstärkt klinisch überwacht werden.

Reversible, nicht selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nicht selektiver MAO-Hemmer und sollte daher bei Patienten unter der Behandlung mit Escitalopram nicht angewendet werden. Wenn die Kombination unbedingt notwendig ist, sollte eine möglichst geringe Dosis angewendet und der Patient ungesättigt klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)

In Kombination mit Selegilin (irreversibler MAO-B-Hemmer) ist wegen der möglichen

Entwicklung eines Serotonin-Syndroms Vorsicht geboten. Selegilin in Dosen bis zu 10 mg/Tag konnte zusammen mit racemischem Citalopram unbedenklich angewendet werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Es wurden keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien zur Anwendung von Escitalopram zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt. Ein additiver Effekt von Escitalopram und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Gabe von Escitalopram zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und II, Antipsychotika (z.B. Phenothiazin-Derivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklischen Antidepressiva, bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffen (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Penicillin, Antimalarie-Mittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Asterizol, Moxalasin), Kontrazeptiva.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:

Serotonerge Arzneimittel:

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

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

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

Lithium, Tryptophan

Es liegen Berichte über Wirkungsveränderungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan vor, daher sollen SSRIs zusammen mit diesen Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden.

Johanniskraut

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram und Johanniskrautpräparaten (Hypericum perforatum) kann zu einer erhöhten Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hämorrhagie

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

Die gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) kann die Blutungsneigung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Zwischen Escitalopram und Alkohol sind weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten. Dennoch ist, wie bei anderen psychotropen

April 2014

Arzneimittel, die Kombination mit Alkohol nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/hypomagnesiämie induzieren können

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie/hypomagnesiämie induzieren können, ist Vorsicht geboten, da diese Arzneimittel das Risiko maligner Arrhythmien erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

Der Metabolismus von Escitalopram wird hauptsächlich durch CYP2C19 gesteuert. Auch CYP3A4 und CYP2D6 tragen vermutlich allerdings in einem geringeren Umfang zur Metabolisierung bei. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-OCF (demethyliertes Escitalopram) scheint teilweise über CYP2D6 katalysiert zu werden.

Die Kombination von Escitalopram mit einmal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ca. 50%) der Plasmakonzentrationen von Escitalopram.

Die Kombination von Escitalopram mit zweimal täglich 400 mg Cimetidin (mäßig starker allgemeiner Enzyminhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ca. 70%) der Plasmakonzentrationen von Escitalopram. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gleichzeitig mit Cimetidin angewendet wird. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Escitalopram und CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Eine Er niedrigung der Dosis von Escitalopram basierend auf der Überwachung von Nebenwirkungen während der Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln kann notwendig sein.

Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Escitalopram ist ein Inhibitor des Enzyms CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln gegeben wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite haben, wie Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt) oder einige ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung kann angeraten sein.

Die gleichzeitige Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führt in beiden Fällen zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel dieser zwei CYP2D6-Substrate.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Escitalopram auch eine schwache Hemmung von CYP2C19 hervorrufen kann. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die von CYP2C19 metabolisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Daten über exponierte Schwanger-schaften vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram STADA® sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko.

Neugeborene, deren Mütter Escitalopram bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins dritte Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Stadien der Schwangerschaft mit SSRIa/SNRIa behandelt wurde: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyporeflexie, Tremor, Angewickeltes/murmes Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlatstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Absetzsymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen die Komplikationen unmittelbar ein (≤24 Stunden) nach der Geburt ein.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN), auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übergeht. Daher wird Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Escitalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

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

Obwohl für Escitalopram keine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und der psychomotorischen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden konnte, kann jedes Psychopharmakon die Unfallsrate und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Patienten sollten auf das potentielle Risiko hingewiesen werden, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten treten Nebenwirkungen in der ersten oder zweiten Behandlungswoche auf und nehmen normalerweise bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit ab.

Tabelleisiche Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle

Verlängerung des QT-Intervalls

Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit

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	Gewichtszunahme
	Nicht bekannt	Hypokaliämie, Anorexie ¹

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume, verminderte Libido Frauen: Anorgasmie
	Gelegentlich	Nächtliches Zähneknirschen, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit
	Selten	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen
	Nicht bekannt	Manie, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ²
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen ¹
	Häufig	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor
	Gelegentlich	Geschmackstörungen, Schleißestörungen, 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	Tachykardia
	Selten	Bradykardie
	Nicht bekannt	Elektrokardiogramm: QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotension
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 Leberfunktions-tests anormal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Gelegentlich	Urtikaria, Hautausschlag, Ausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Hämiretention
	Häufig	Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Frauen: Menorrhagie, Menorrhagie
	Nicht bekannt	Galaktorrhö Männer: Prolaktinämie
	Häufig	Müdigkeit, Fieber
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme

¹ Diese Nebenwirkungen wurden für die Arzneimittelklasse der SSRIs berichtet.
² 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).

hypokaliämie, vorbestehender Verlängerung des QT-Intervalls oder anderen Herzkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1)

Klasseneffekte

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Das Absetzen von Escitalopram STADA® (hrt, insbesondere wenn es abrupt geschieht häufig zu Absetzreaktionen, Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Escitalopram STADA® nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de
 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen anderer Arzneimittel. In der Mehrzahl der Fälle wurden leichte oder gar keine Symptome berichtet. Von Überdosierungen ausschließlich mit Escitalopram mit tödlichem Ausgang wurde selten berichtet, die Mehrzahl der Fälle ging anher mit Überdosierungen von Begleitmedikationen. Dosierungen zwischen 400 und 800 mg Escitalopram ohne Begleitmedikation wurden ohne schwerwiegende Symptome eingenommen.

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, sind hauptsächlich solche, die das zentrale Ner-

April 2014

venensystem betroffen (von Schwindel, Tremor und Agitiertheit bis zu seltenen Fällen eines Serotonin-Syndroms, Krämpfen und Koma), des gastrointestinales System (Übelkeit/Erbrechen) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmie) sowie der Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hypomagnämie).

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Luftwege sind freizuhalten, eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist sicherzustellen. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sollten in Betracht gezogen werden. Die Magenspülung sollte nach oraler Einnahme so bald wie möglich durchgeführt werden. Empfohlen wird die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden symptomorientierten Maßnahmen.

Im Falle von Überdosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmie, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten mit verändertem Stoffwechsel, z.B. Leberinsuffizienz, wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB10

Wirkmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahme-Hemmer mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet auch an einer allosterischen Bindungsstelle des Serotonintransporters, allerdings mit einer 1000-fach geringeren Affinität.

Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, DA D₁- und D₂-Rezeptoren sowie α₁-, α₂-, β-Adrenorezeptoren und Histamin H₁-, cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ, 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, placebo-kontrollierten EKG-Studie an gesunden Probanden betrug die QTc-Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Fridencis-Konstruktion) 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 Dosisempfehlung 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, placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) zeigte sich Escitalopram in der Akutbehandlung von Episoden einer Major Depression wirksam. In einer Langzeitstudie zu Rückfallprävention wurden 2/4 Patienten, die

während einer initialen open-label Behandlungsphase über 8 Wochen auf 10 oder 20 mg Escitalopram/Tag angesprochen hatten, zur Weiterbehandlung bis zu 36 Wochen mit Escitalopram in gleicher Dosierung oder mit Placebo, randomisiert. In dieser Studie verschlechterten die Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten, in den folgenden 36 Wochen eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rückfall, verglichen mit denen, die Placebo erhielten.

Soziale Angststörung

Escitalopram war bei sozialer Angststörung sowohl in drei Kurzzeitstudien (12 Wochen) als auch in einer Studie über 6 Monate zur Rückfallprävention bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, wirksam. In einer Dosisfindungsstudie über 24 Wochen 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 zusammengelassen wurden, ergaben einen Response bei 47,5% der Patienten unter Escitalopram und 28,9% der Patienten unter Placebo sowie eine Remission bei 37,1% der Patienten unter Escitalopram und 20,8% der Patienten unter Placebo. Eine anhaltende Wirkung wurde ab der ersten Woche beobachtet.

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

Zwangsstörung

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie unterschieden sich 20 mg/Tag Escitalopram auf der Y-BOCS Gesamtskala nach 12 Wochen von Placebo. Nach 24 Wochen erwiesen sich sowohl 10 als auch 20 mg/Tag Escitalopram als überlegen im Vergleich zu Placebo.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (der Mittelwert der Zeit bis zum Auftreten der maximalen Plasmakonzentration (mittlere T_{max}) beträgt 4 Stunden nach Mehrfachgabe). Wie beim racemischen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit nahezu 80% zu erwarten.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) nach oraler Gabe beträgt etwa 12–26 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Escitalo-

pram und seinen Hauptmetaboliten liegt unter 80%.

Biotransformation

Escitalopram wird in der Leber zu demethylierten und didemethylierten Metaboliten verstoffwechselt. Diese beiden Substanzen sind pharmakologisch aktiv. Alternativ kann der Stickstoff zum N-Oxid-Metaboliten oxidiert werden. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden zum Teil als Glucuronide ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe beitragen die Konzentrationen der Demethyl- und der Didemethyl-Metaboliten im Allgemeinen durchschnittlich 28–31% bzw. < 5% der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von Escitalopram zum demethylierten Metaboliten wird hauptsächlich über CYP2C19 vermittelt. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2β}) nach Mehrfachgabe beträgt etwa 30 Stunden und die orale Plasmasclearance (CL_{oral}) etwa 0,6 l/min. Die Hauptmetaboliten haben eine signifikant längere Halbwertszeit. Escitalopram und seine Hauptmetaboliten werden vermutlich sowohl über die Leber (metabolisch) als auch über die Nieren eliminiert, wobei der größte Teil der Dosis als Metaboliten über den Urin ausgeschieden wird.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear. Die Steady-State-Plasmaspiegel werden etwa innerhalb einer Woche erreicht. Durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen von 50 nmol/l (Bereich 20 bis 125 nmol/l) werden bei einer täglichen Dosis von 10 mg erreicht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Escitalopram wird von älteren Patienten anscheinend langsamer eliminiert als von jüngeren Patienten. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden um 50% erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

Mit racemischem Citalopram wurde eine verlängerte Halbwertszeit und ein geringfügiger Anstieg der Plasmakonzentrationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet (CL_{cr} 10–53 ml/min). Die Plasmakonzentration der Metabolite wurde nicht untersucht, könnte aber erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymerphismus

Es wurde beobachtet, dass Personen mit eingeschränkter CYP2C19-Funktion (poor metabolizers) eine doppelt so hohe Plasmakonzentration von Escitalopram aufweisen wie Personen mit diesbezüglich hoher Stoffwechsellrate (extensive metabolizers). Bei Personen mit eingeschränkter CYP2D6-Funktion wurde keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In vergleichenden Toxizitätsstudien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram nach Behandlung über einige Wochen mit generell toxischen Dosen Kardiotoxizität, einschließlich einer Stauungsinsuffizienz. Die Kardiotoxizität schien eher mit den Spitzenwerten der Plasmakonzentration als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren. Die Spitzenwerte der Plasmakonzentration waren in der Dosisgruppe ohne toxische Symptome (no-effect-level) höher (8-fach) als bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3-4mal so hoch waren, wie bei klinischer Anwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6-7mal höher als die Exposition bei klinischer Anwendung. Die Befunde stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem überhöhten Einfluss auf biogene Amine, d.h. sie sind sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen und führen zu hämodynamischen Effekten (Verringerung des koronaren Blutflusses) und ischämia. Jedoch ist der genaue Mechanismus für die Kardiotoxizität bei Ratten nicht geklärt. Die klinischen Erfahrungen mit Citalopram und die Ergebnisse aus den klinischen Studien mit Escitalopram lassen nicht darauf schließen, dass diese Ergebnisse ein entsprechendes klinisches Korrelat aufweisen.

In einigen Geweben von Ratten, z.B. in Lunge, Nebenhoden und Leber, wurde nach länger dauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein erhöhter Gehalt an Phospholipiden gefunden. 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 eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) im Zusammenhang mit der Gabe von vielen kationischen amphiphilen Arzneimitteln beobachtet. Ob dieses Phänomen für den Menschen irgendeine signifikante Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

In der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fötales Gewicht und reversible Vergrößerung der Knochenbildung) bei Expositionen beobachtet, die, bezogen auf den AUC-Wert, über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

Eine prä- und postnatale Studie zeigte eine reduzierte Überlebensrate in der Laktationsphase bei Expositionen auf, die bezogen auf den AUC-Wert, über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen.

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

- Acesulfam-Kalium
- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich)
- Nichesperidinhydrochlorid
- Pfefferminaroma (enthält Mentoldextrin (Mais), modifizierte Stärke (weichehaltiger Mais) und Pfefferminzöl (Mentha arvensis))
- Poloxalin-Kalium
- Selbstsäure 36% zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Abziehbare Papier/PET/Aluminium/FVC/OPA-Blisters.
Originalpackung mit 20, 50 und 100 Schmelztabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-258
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummern

88751.00.00
88752.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21.01.2014

10. Stand der Information

April 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:
Setz-Rechen-Zentrum Berlin
Fachinformationsdienst
Postfach 11 01 71
10881 Berlin

April 2014

015798-0705 - Escitalopram STADA 10 mg/20 mg Schmelztabletten - 1