

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Escitalopram Glenmark 5 mg Filmtabletten
 Escitalopram Glenmark 10 mg Filmtabletten
 Escitalopram Glenmark 15 mg Filmtabletten
 Escitalopram Glenmark 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Escitalopram Glenmark 5 mg:
 Jede Tablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat).
Escitalopram Glenmark 10 mg:
 Jede Tablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat).
Escitalopram Glenmark 15 mg:
 Jede Tablette enthält 15 mg Escitalopram (als Oxalat).
Escitalopram Glenmark 20 mg:
 Jede Tablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat).
 Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile findet sich in Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Escitalopram Glenmark 5 mg:
 Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 1“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.
Escitalopram Glenmark 10 mg:
 Weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 2“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Escitalopram Glenmark 15 mg:
 Weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 3“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Escitalopram Glenmark 20 mg:
 Weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 4“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
 Die 10 mg-, 15 mg- und 20 mg-Tabletten lassen sich in zwei gleich große Hälften teilen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung von schweren depressiven Episoden.
- Zur Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie.
- Zur Behandlung von sozialen Angststörungen (sozialen Phobien).
- Zur Behandlung von generalisierten Angststörungen.
- Zur Behandlung von Zwangsstörungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht nachgewiesen.
 Escitalopram Glenmark wird einmal täglich angewendet und kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwere depressive Episoden

Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
 Bis sich die antidepressive Wirkung einstellt, vergehen in der Regel 2-4 Wochen. Nach Abklingen der Symptome muss die Behandlung mindestens sechs Monate lang fortgesetzt werden, um den Therapieerfolg zu sichern.

Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie

Für die erste Woche wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen, bevor die Dosis auf 10 mg täglich erhöht wird. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis weiter bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
 Die maximale Wirkung stellt sich nach etwa drei Monaten ein. Die Behandlung dauert mehrere Monate.

Soziale Angststörungen

Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. Bis zur Linderung der Symptome vergehen in der Regel 2-4 Wochen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis anschließend auf 5 mg gesenkt oder bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden. Soziale Angststörungen sind eine Erkrankung mit chronischem Verlauf. Zur Sicherung des Therapieerfolgs wird eine Therapiedauer von zwölf Wochen empfohlen. Eine langfristige Behandlung von Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, wurde während eines Zeitraums von sechs Monaten untersucht und kann zur Prävention von Rezidiven von Fall zu Fall in Erwägung gezogen werden; der Nutzen der Therapie sollte regelmäßig erneut überprüft 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 erheblich beeinträchtigt. Der Stellenwert dieser Behandlung im Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie wurde nicht bewertet. Die medikamentöse Behandlung ist Bestandteil einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Generalisierte Angststörungen

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
 Eine langfristige Behandlung von ansprechenden Patienten wurde mindestens sechs Monate lang mit einer Dosis von 20 mg täglich untersucht. Der Nutzen und die Dosierung der Therapie sollten regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zwangsstörungen

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.
 Da es sich bei Zwangsstörungen um eine chronische Erkrankung handelt, sollten die Patienten ausreichend lange behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.
 Der Nutzen und die Dosierung der Therapie sollten regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

Die Wirksamkeit von Escitalopram Glenmark bei der Behandlung von sozialen Angststörungen wurde nicht an älteren Patienten untersucht.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz wird für die ersten beiden Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 5 mg täglich empfohlen. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf 10 mg täglich erhöht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sind Vorsicht und eine besonders sorgfältige Dosisanpassung 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. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Beendigung der Therapie

Ein abruptes Absetzen der Therapie ist zu vermeiden. Zum Beenden einer Therapie mit Escitalopram sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise gesenkt werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Wenn nach Senken der Dosis oder Beendigung der Therapie nicht vertretbare Symptome auftreten, kann eine erneute Verabreichung der zuvor verordneten Dosis in Erwägung gezogen werden. Anschließend kann der Arzt die Dosis weiter senken, aber dabei in kleineren Schritten vorgehen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Escitalopram oder einen der sonstigen Bestandteile.

Eine gleichzeitige Behandlung mit nicht-selektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-syndroms mit den Symptomen Agitiertheit, Tremor, Hyperthermie usw. (siehe Abschnitt 4.5) kontraindiziert.

Die Kombination von Escitalopram mit reversiblen MAO-A-Hemmern (z.B. Moclobemid) oder mit dem reversiblen, nicht-selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist aufgrund des

Risikos des Auftretens eines Serotoninsyndroms (siehe Abschnitt 4.5) kontraindiziert.

Escitalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten Verlängerung des QT-Intervalls oder mit einem angeborenen Long-QT-Syndrom.

Die gemeinsame Verabreichung von Escitalopram mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gelten für die Arzneimittelklasse der SSRI (selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Escitalopram Glenmark sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden. Suizidales Verhalten (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden, als bei der Vergleichsgruppe, die mit Placebo behandelt wurde. 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 bei weiterer Behandlung meistens innerhalb von zwei Wochen 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 Anfälle zum ersten Mal auftreten oder wenn es einen Anstieg der Anfallshäufigkeit (bei Patienten mit einer früheren Diagnose der Epilepsie) gibt. Die Gabe von SSRIs bei Patienten mit instabiler Epilepsie sollte vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden.

Manie

Bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese sollten SSRI mit Vorsicht angewendet werden. Sollte der Patient in eine manische Phase geraten, müssen SSRI abgesetzt werden.

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit einem SSRI den Blutzuckerspiegel verändern (Hypo- oder

Hyperglykämie). Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss eventuell angepasst werden.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidalen Ereignissen) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome kommt. Da während der ersten Behandlungswochen eventuell noch keine Besserung auftritt, sollten die Patienten bis zum Eintritt der Besserung sorgfältig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass sich das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Behandlung erhöht.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram Glenmark verordnet wird, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer schweren depressiven Erkrankung auftreten. Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollten daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die mit Antidepressiva behandelt wurden, ein erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zu Placebo. Insbesondere zu Behandlungsbeginn und nach Dosisanpassungen sollte die Arzneimitteltherapie mit einer sorgfältigen Überwachung der Patienten – vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko – einhergehen. Die 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; wenn derartige Symptome auftreten, sollten sie unverzüglich medizinischen Rat einholen.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von SSRI/SNRI wurde mit dem Auftreten 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 mit solchen Symptomen kann sich eine Dosiserhöhung schädlich auswirken.

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund einer inadäquaten antidiuretischen Hormon (SIADH)-Sekretion, wurde als seltene Nebenwirkung bei der Verwendung von SSRI beschrieben und klingt in der Regel nach Absetzen der Behandlung ab. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko, wie z.B. älteren Patienten, Patienten mit Zirrhose oder

Patienten, die gleichzeitig Hyponatriämie verursachende Medikamente erhalten, ist Vorsicht geboten.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über abnorme Hautblutungen wie Ekchymosen und Purpura bei Anwendung von SSRI vor. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRI einnehmen – insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulanzen oder Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z.B. atypische Neuroleptika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure sowie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Ticlopidin und Dipyridamol) – sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

Elektrokrampftherapie

Zur gleichzeitigen Behandlung mit SSRI und einer Elektrokrampftherapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht geboten.

Serotoninsyndrom

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z.B. Sumatriptan oder anderen Triptanen, Tramadol und Tryptophan, ist Vorsicht geboten.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die gleichzeitig mit SSRI und serotonergen Arzneimitteln behandelt wurden, über ein Serotoninsyndrom berichtet. Eine Kombination verschiedener Symptome wie Agitiertheit, Tremor, Myoklonie und Hyperthermie kann auf das Auftreten dieses Syndroms hinweisen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit dem SSRI und dem serotonergen Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut

Eine gleichzeitige Anwendung von SSRI und pflanzlichen Heilmitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) erhöhen.

Absetzsymptome bei Beendigung der Therapie

Bei einer Beendigung der Behandlung treten häufig Absetzsymptome auf, insbesondere wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der Therapie bei ca. 25 % der mit Escitalopram behandelten und bei 15 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, wie z.B. Behandlungsdauer, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien und des Gefühls von Stromschlägen), Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und intensiver Träume), Unruhe oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch schwer ausfallen. Die Symptome treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Beendigung der Behandlung auf. In sehr seltenen Fällen wurde aber auch von solchen

Symptomen berichtet, wenn der Patient versehentlich eine Dosis ausgelassen hatte.

Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Patienten können sie jedoch länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es ist daher ratsam, bei einer Beendigung der Behandlung mit Escitalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten auszuschleichen (siehe „Absetzsymptome bei Beendigung der Therapie“, Abschnitt 4.2).

Koronare Herzkrankheit

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit 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 wurde über Fälle von einer Verlängerung des QT-Intervalls und von ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet, und zwar überwiegend bei weiblichen Patienten sowie bei Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzkrankungen (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 die Pupillengröße beeinflussen, und somit Mydriasis verursachen. Diese pupillenerweiternde Wirkung kann den Augenwinkel verengen, was insbesondere bei prädisponierten Patienten, zu einer Erhöhung des intraokulären Drucks und zu Engwinkelglaukom führt. Escitalopram sollte deshalb nur mit Vorsicht bei Patienten mit Engwinkelglaukom angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

Irreversible, nicht-selektive MAO-Hemmer

Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht-selektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmer

(MAO-Hemmer) erhielten, sowie bei Patienten, die kurz nach dem Absetzen eines SSRI mit einem solchen MAO-Hemmer behandelt wurden, wurde von schweren Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen trat bei den Patienten ein Serotoninsyndrom auf (siehe Abschnitt 4.8).

Eine gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram und nicht-selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Eine Behandlung mit Escitalopram darf erst 14 Tage nach Absetzen der Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer eingeleitet werden. Nach dem Absetzen von Escitalopram ist vor der Einleitung einer Therapie mit einem nicht-selektiven, irreversiblen MAO-Hemmer mindestens sieben Tage lang zu warten.

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

Aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms ist die Kombination von Escitalopram mit MAO-A-Hemmern wie Moclobemid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn sich diese Kombination als erforderlich erweist, sollte sie mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen und der Patient sorgfältig überwacht werden.

Reversible, nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer, der bei mit Escitalopram behandelten Patienten nicht eingesetzt werden sollte. Wenn sich diese Kombination als erforderlich erweist, sollte sie mit der niedrigsten Dosis verabreicht und der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Selegilin (einem irreversiblen MAO-B-Hemmer) ist aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms Vorsicht geboten. In einer Dosierung von bis zu 10 mg/Tag konnte Selegilin sicher mit racemischem Citalopram kombiniert werden.

QT Intervall Verlängerung

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), trizyklischen Antidepressiva, bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffen (z.B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malaria Mittel, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin), kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von serotonergen Arzneimitteln (z.B. Tramadol, Sumatriptan und anderen Triptanen) kann zu einem Serotoninsyndrom führen.

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

SSRI können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen, wie z.B. von Antidepressiva

(Trizyklika, SSRI), Neuroleptika (Phenothiazinen, Thioxanthenen und Butyrophenonen) sowie Mefloquin, Bupropion und Tramadol, ist Vorsicht geboten.

Lithium und Tryptophan

Es gibt Berichte über eine verstärkte Wirkung, wenn SSRI gemeinsam mit Lithium oder Tryptophan verabreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung von SSRI mit diesen Arzneimitteln sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Johanniskraut

Eine gleichzeitige Anwendung von SSRI und pflanzlichen Heilmitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4) erhöhen.

Hämorrhagie

Bei einer Kombination von Escitalopram mit oralen Antikoagulanzen kann es zu Veränderungen der Blutgerinnung kommen. Die Gerinnungsparameter von Patienten, die mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden, sollten bei Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit Escitalopram sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei einem gleichzeitigen Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) kann sich die Blutungsneigung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Escitalopram und Alkohol sind nicht zu erwarten. Eine Kombination mit Alkohol ist jedoch wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/ Hypomagnesiämie verursachen

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

Der Metabolismus von Escitalopram wird vorwiegend über CYP2C19 vermittelt. CYP3A4 und CYP2D6 können, wenn auch in geringerem Ausmaß, den Metabolismus ebenfalls beeinflussen. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) wird offenbar zum Teil durch CYP2D6 katalysiert. Die Kombination von Escitalopram mit 30 mg Omeprazol einmal täglich (einem CYP2C19-Hemmer) führte zu einem mäßigen Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (um ca. 50 %).

Die Kombination von Escitalopram mit 400 mg Cimetidin zweimal täglich (einem mäßig starken allgemeinen Enzymhemmer) führte zu einem mäßigen Anstieg der Plasmakonzentration von Escitalopram (um ca. 70 %). Bei einer Kombination von Escitalopram mit Cimetidin ist Vorsicht geboten und eventuell eine Dosisanpassung erforderlich.

Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C19 Hemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Aufgrund der beobachteten Nebenwirkungen bei

gleichzeitiger Behandlung kann eine Reduzierung der Dosis von Escitalopram notwendig sein.

Einfluss von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Escitalopram ist ein Hemmer des Enzyms CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, wie z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei Anwendung zur Behandlung von Herzinsuffizienz), oder wenn Escitalopram mit bestimmten ZNS-wirksamen Arzneimitteln kombiniert wird, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. In diesem Fällen ist eventuell eine Dosisanpassung erforderlich.

Eine gemeinsame Verabreichung mit Desipramin oder Metoprolol führte in beiden Fällen zu einer Verdoppelung der Plasmaspiegel dieser beiden CYP2D6-Substrate. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Escitalopram auch eine schwache Hemmung von CYP2C19 hervorrufen kann. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, Vorsicht geboten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. In Studien mit Escitalopram zur Reproduktionstoxizität bei Ratten wurden embryo-fetotoxische Effekte, aber keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram Glenmark sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist und wenn Nutzen und Risiko sorgfältig abgewägt wurden.

Wenn Escitalopram Glenmark von der Mutter auch in der Spätphase der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, angewendet wurde, sollten die Neugeborenen überwacht werden. Ein abruptes Absetzen während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Die folgenden Symptome können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in der Spätphase der Schwangerschaft mit SSRI/SNRI behandelt wurde: erschwerte Atmung, Zyanose, Apnoe, Krämpfe, Temperaturschwankungen, Schwierigkeiten beim Stillen, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Unruhe, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf serotonerge Effekte oder auf das Absetzen zurückzuführen sein. In den meisten Fällen treten diese Komplikationen sofort oder bald (< 24 Stunden) nach der Entbindung auf. Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRI während der Schwangerschaft, insbesondere in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten pro 1000 Schwangerschaften 1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen auf.

Stillzeit

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

Fertilität

Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Bei einzelnen SSRI zeigten Fallberichte von Menschen, dass diese Auswirkung auf die Spermienqualität reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

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

Obwohl Escitalopram die kognitive Funktion oder psychomotorische Leistungsfähigkeit erwiesenermaßen nicht beeinflusst, kann jedes Psychopharmakon die Urteilsfähigkeit und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Die Patienten sind auf das potenzielle Risiko einer Beein-

trächtigung der Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen hinzuweisen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen. Im Folgenden werden Nebenwirkungen nach Organklasse und Häufigkeit aufgeführt, die für SSRI bekannt sind und auch in Verbindung mit Escitalopram gemeldet wurden, entweder aus placebokontrollierten klinischen Studien oder in Form von Spontanmeldungen seit der Markteinführung. Die Häufigkeitsangaben wurden aus klinischen Studien übernommen; sie sind nicht placebokorrigiert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (1/10), häufig (1/100 bis < 1/10), gelegentlich (1/1000 bis ≤ 1/100), selten (1/10.000 bis ≤ 1/1000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsverlust		Anormale Ergebnisse von Leberfunktionstests
Herzerkrankungen			Tachykardie	Bradykardie	Ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems					Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Insomnie, Somnolenz, Schwindel, Parästhesie, Tremor	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope	Serotoninsyndrom	Dyskinesie, Bewegungsstörungen, Krämpfe, psychomotorische Unruhe-Akathisie ¹
Augenerkrankungen			Mydriasis, Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Sinusitis, Gähnen	Nasenbluten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich Rektalblutungen)		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnverhalt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Vermehrtes Schwitzen	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Pruritus		Ekchymosen, Angioödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie			
Endokrine Erkrankungen					Unzureichende ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit, verstärkter Appetit			Hyponatriämie, Anorexie ¹
Gefäßerkrankungen					Orthostatische Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung, Fieber	Ödem		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion	
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, anormale Ergebnisse von Leberfunktionstests
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz	Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie		Galaktorrhö Männer: Priapismus
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume Männer und Frauen: Libidoverlust Frauen: Anorgasmie	Nächtliches Zähneknirschen, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit	Aggressivität, Depersonalisation, Halluzinationen	Manie, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten ²

¹ Diese Ereignisse wurden für die therapeutische Klasse der SSRIs berichtet.

² Über Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten wurde während der Behandlung mit Escitalopram oder kurz nach Beendigung einer solchen Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Klasseneffekte

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die SSRI oder trizyklische Antidepressiva erhielten. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzsymptome bei Beendigung der Therapie

Das Absetzen von SSRI/SNRI (insbesondere ein abruptes Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien und des Gefühls von Stromschlägen), Schlafstörungen (einschließlich Insomnie und intensiver Träume), Unruhe oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen. Im Allgemeinen sind diese Reaktionen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und vorübergehend, bei einigen Patienten können sie aber auch stärker ausfallen und/oder länger anhalten. Daher ist es ratsam, die Therapie mit Escitalopram langsam ausschleichend zu beenden, wenn sie nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

4.9 Überdosierung

Toxizität

Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten; in vielen Fällen lag zugleich eine Überdosierung anderer Arzneimittel vor. In den meisten dieser Fälle wurde über leichte oder gar keine Symptome berichtet. Über eine tödlich verlaufene Überdosierung ausschließlich mit Escitalopram wurde nur selten berichtet; meist lag auch eine Überdosierung von Begleitmedikationen vor. Dosierungen zwischen 400 mg und 800 mg Escitalopram ohne Begleitmedikation wurden ohne schwerwiegende Symptome eingenommen.

Symptome

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

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Atemwege sollten freigehalten werden; ebenso ist auf ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung zu achten. Eine

Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sind zu erwägen. Die Magenspülung sollte so bald wie möglich nach der oralen Einnahme durchgeführt werden. Empfohlen wird eine allgemeine unterstützende symptomatische Behandlung bei gleichzeitiger Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen.

Überwachung

Bei Patienten mit Überdosierung und Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel zur Verlängerung des QT-Intervalls erhalten, und bei Patienten mit verändertem Stoffwechsel (z.B. Leberinsuffizienz) ist eine EKG-Überwachung angeraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N 06 AB 10

Wirkmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Hemmer der Wiederaufnahme von Serotonin (5-HT) mit einer hohen Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet aber auch, mit einer um den Faktor 1000 geringeren Affinität, an eine allosterische Bindungsstelle des Serotonintransporters.

Escitalopram besitzt keine oder nur eine geringe Affinität für eine Reihe anderer Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA-D₁- und -D₂-Rezeptoren sowie α_1 -, α_2 -, β -Adrenozeptoren, Histamin-H₁-Rezeptoren, cholinerge Rezeptoren vom Muskarintyp, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

Die pharmakologischen und klinischen Effekte von Escitalopram lassen sich einzig über den Wirkmechanismus der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung erklären.

Klinische Wirksamkeit

Schwere depressive Episoden

In drei von vier doppelblinden, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 8 Wochen) zeigte sich Escitalopram in der Akutbehandlung von schweren depressiven Episoden wirksam. In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention wurden 274 Patienten, die während einer ersten achtwöchigen Open-Label-Behandlungsphase auf 10 oder 20 mg Escitalopram pro Tag angesprochen hatten, per Randomisierung einer Weiterbehandlung mit Escitalopram in gleicher Dosierung bzw. Placebo über bis zu 36 Wochen zugeteilt. In dieser Studie fiel die Zeit bis zu einem Rückfall während der folgenden 36 Wochen bei den Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten, signifikant länger aus als bei den Patienten der Placebogruppe.

Soziale Angststörungen

In drei (zweifwöchigen) Kurzstudien sowie in einer sechsmonatigen Studie zur Rückfallprävention erwies sich Escitalopram für Patienten mit sozialen Angststörungen als wirksam. In einer 24-wöchigen Dosisfindungsstudie wurde die Wirksamkeit von 5, 10 und 20 mg Escitalopram nachgewiesen.

Generalisierte Angststörungen

Escitalopram erwies sich in vier von vier placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 10 und 20 mg/Tag als wirksam.

Aus den gepoolten Daten von drei ähnlich aufgebauten Studien, an denen 421 mit Escitalopram und 419 mit Placebo behandelte Patienten teilnahmen, ergaben sich Ansprechraten von 47,5 % bzw. 28,9 % und Remissionsraten von 37,1 % bzw. 20,8 %. Eine anhaltende Wirkung wurde ab der ersten Woche beobachtet.

Die langfristige Wirksamkeit von Escitalopram 20 mg/Tag wurde in einer 24- bis 76-wöchigen randomisierten Studie zur Langzeitwirksamkeit mit 373 Patienten nachgewiesen, die während der ersten 12-wöchigen Open-Label-Phase auf die Behandlung angesprochen hatten.

Zwangsstörungen

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 waren sowohl 10 als auch 20 mg/Tag Escitalopram gegenüber Placebo überlegen. Eine Rückfallprävention wurde für 10 und 20 mg/Tag Escitalopram bei Patienten nachgewiesen, die in einer 16-wöchigen Open-Label-Phase auf Escitalopram angesprochen hatten und an einer 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Kontrollphase teilnahmen.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen ($V_d, \beta/F$) nach oraler Gabe beträgt ca. 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. Beide Metaboliten sind pharmakologisch aktiv. Alternativ kann der Stickstoff zum N-Oxid-Metaboliten oxidiert werden. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden teilweise in Form von Glucuroniden ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe betragen die mittleren Konzentrationen der Demethyl- und Didemethyl-Metaboliten in der Regel 28-31 % bzw. < 5 % der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von

Escitalopram zum demethylierten Metaboliten wird hauptsächlich über CYP2C19 vermittelt, aber auch CYP3A4 und CYP2D6 könnten hierzu einen gewissen Beitrag leisten.

Elimination

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

Die Pharmakokinetik verhält sich linear. Steady-State-Plasmaspiegel werden innerhalb von rund einer Woche erreicht. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg stellen sich mittlere Steady-State-Konzentrationen von 50 nmol/l (20 bis 125 nmol/l) ein.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10-53 ml/min) wurden mit racemischem Citalopram eine längere Halbwertszeit sowie ein geringfügiger Anstieg der Exposition beobachtet. Die Plasmakonzentrationen der Metaboliten wurden nicht untersucht, könnten aber erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Escitalopram wurden bisher keine vollständigen konventionellen präklinischen Studien durchgeführt, da die Ergebnisse der toxikokinetischen und toxikologischen Studien von Citalopram und Escitalopram an Ratten ein ähnliches Profil zeigten. Daher können alle Citalopram-Ergebnisse auf Escitalopram extrapoliert werden. In vergleichenden toxikologischen Studien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram nach einer mehrwöchigen Behandlung mit generell toxischen Dosen kardiotoxische Effekte einschließlich Herzinsuffizienz. Die Kardiotoxizität schien eher mit der maximalen Plasmakonzentration als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren. Die maximalen Plasmakonzentrationen bei Dosen, die keine Toxizität hervorriefen, waren höher (8-

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

In einigen Geweben von Ratten, z.B. Lunge, Nebenhoden und Leber, wurden nach einer längeren Behandlung mit Escitalopram und Citalopram erhöhte Spiegel von Phospholipiden festgestellt. Die Befunde in Nebenhoden und Leber wurden bei Expositionen, die ähnlich der beim Menschen waren, festgestellt. Diese Wirkung ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Versuchstieren wurde im Zusammenhang mit der Gabe zahlreicher kationischer amphiphiler Arzneimittel eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) beobachtet. Ob dieses Phänomen für den Menschen signifikante Bedeutung hat, ist nicht bekannt. In Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten wurden bei als AUC-Wert gemessenen Expositionen, die höher lagen als in der klinischen Anwendung, embryotoxische Effekte beobachtet (vermindertes Gewicht des Föten und reversible verzögerte Knochenbildung). Eine erhöhte Missbildungsrate wurde nicht beobachtet. In einer Prä- und Postnatalstudie zeigte sich bei als AUC-Wert gemessenen Expositionen, die höher lagen als in der klinischen Anwendung, eine verminderte Überlebensrate in der Laktationsphase. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass es bei Dosen von Citalopram, die weitaus höher ausfielen als die beim Menschen, zu einer Senkung des Fertilitäts- und Trächtigkeitsindex, weniger Einnistungen und abnormen Spermien kam. Für Escitalopram liegen in dieser Hinsicht keine Daten von tierexperimentellen Studien vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Mikrokristalline Cellulose (E460)
- Croscarmellose-Natrium (E468)
- Magnesiumstearat (E572)
- Kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid
- Talkum

Tablettenüberzug

- Hypromellose (E464)
- Titandioxid (E171)
- Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: einfache Blisterpackung aus Aluminium/Aluminium; durchsichtige Blisterpackung aus PVC-Aclar/Aluminium

Packungsgrößen

5 mg Filmtabletten

Blisterpackung: 14, 20, 28, 50, 100 und 200

10 mg Filmtabletten

Blisterpackung: 14, 20, 28, 50, 56, 100 und 200

15 mg Filmtabletten

Blisterpackung: 20, 28, 50, 56, 100 und 200

20 mg Filmtabletten

Blisterpackung: 14, 20, 28, 50, 56, 100 und 200

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited
 Laxmi House, 2 B Draycott Avenue
 Kenton, Middlesex HA3 0BU
 Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:

Glenmark Arzneimittel GmbH
 Industriestr. 31
 82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

- 5 mg Filmtabletten:* 90504.00.00
- 10 mg Filmtabletten:* 90505.00.00
- 15 mg Filmtabletten:* 90506.00.00
- 20 mg Filmtabletten:* 90507.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21/11/2013

10. STAND DER INFORMATION

11/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig