

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 Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat).

Escitalopram Glenmark 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat).

Escitalopram Glenmark 15 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 15 mg Escitalopram (als Oxalat).

Escitalopram Glenmark 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Escitalopram Glenmark 5 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 1“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Escitalopram Glenmark 10 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 2“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Escitalopram Glenmark 15 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 3“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Escitalopram Glenmark 20 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E 4“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht gezeigt.

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/Tag erhöht werden.

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

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Die empfohlene tägliche Anfangsdosis in der 1. Behandlungswoche beträgt 5 mg, dann wird auf 10 mg pro Tag gesteigert. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg/Tag erhöht werden.

Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 3 Monaten erreicht. Eine Behandlung von mehreren Monaten ist erforderlich.

Soziale Angststörung

Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. Zur Rückbildung der Symptome ist in der Regel eine Behandlungsdauer von 2 - 4 Wochen erforderlich. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis anschließend auf 5 mg erniedrigt oder bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

Die soziale Angststörung ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf und eine Langzeitbehandlung über 12 Wochen zur Sicherung des Therapieerfolges wird empfohlen. Eine Langzeitbehandlung wurde an Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, über 6 Monate untersucht und kann je nach Patient zur Rückfallvermeidung in Betracht gezogen werden. Der Behandlungserfolg sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Die soziale Angststörung ist eine genau festgelegte diagnostische Bezeichnung eines spezifischen Krankheitsbildes, das nicht mit übermäßiger Schüchternheit verwechselt werden darf. Eine medikamentöse Therapie ist nur dann angezeigt, wenn die Krankheit die beruflichen und sozialen Aktivitäten deutlich beeinträchtigt. Der Stellenwert dieser Behandlung im Vergleich zur kognitiven Verhaltenstherapie wurde nicht bewertet. Eine medikamentöse Behandlung ist Teil umfassender therapeutischer Maßnahmen.

Generalisierte Angststörung

Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen 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 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 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 Glenmark bei sozialer Angststörung wurde bei älteren Patienten nicht untersucht.

Pädiatrische Population

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird für die ersten beiden Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 5 mg täglich empfohlen. In Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden. Vorsicht und eine besonders sorgfältige Dosistitration ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Langsame Metabolisierer von CYP2C19

Patienten, die als langsame Metabolisierer von CYP2C19 bekannt sind, sollten während der ersten beiden Wochen eine Anfangsdosis von 5 mg täglich erhalten. In Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Absetzsymptome bei Beendigung einer 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 Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringering oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen. Anschließend kann der Arzt fortfahren, die Dosierung zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

Art der Anwendung

Escitalopram Glenmark wird einmal täglich angewendet und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Behandlung mit nicht-selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitiertheit, Tremor, Hyperthermie etc. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

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

Pädiatrische Population

Escitalopram sollte nicht zur Behandlung der pädiatrischen Population 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 der pädiatrischen Population in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörung können zu Behandlungsbeginn mit Antidepressiva verstärkte Angstsymptome auftreten. Diese paradoxen Reaktionen klingen jedoch meistens innerhalb einer zweiwöchigen Behandlung von selbst ab. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer anxiogenen Wirkung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle

Escitalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten Anfälle zum ersten Mal auftreten oder wenn es einen Anstieg der Anfallshäufigkeit (bei Patienten mit einer früheren Diagnose der Epilepsie) gibt. Die Gabe von SSRIs bei Patienten mit instabiler Epilepsie sollte vermieden werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten sorgfältig überwacht werden.

Manie

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

Diabetes

Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Kontrolle der Zuckerwerte (Hypo- oder Hyperglykämie) verändern. Es ist möglich, dass die Insulindosis 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 Suizid-bezogenen Ereignissen 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 placebokontrollierten 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/SNRIs wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, was durch eine subjektiv unangenehme oder belastende Ruhelosigkeit und Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft einhergeht mit der Unfähigkeit, 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.

Hyponatriämie

Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund von inadäquater antidiuretischer Hormon (SIADH)-Sekretion, ist unter der Therapie mit SSRIs selten als Nebenwirkung beschrieben worden und ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Vorsicht ist geboten bei Risikopatienten, wie älteren Patienten oder Patienten mit Zirrhose oder wenn gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt wird, die eine Hyponatriämie verursachen können.

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über pathologische Hautblutungen wie z. B. Ekchymosen und Purpura unter SSRI-Therapie vor. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs einnehmen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme mit oralen Antikoagulantien und mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (dies sind z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva (TZA), Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Ticlopidin und Dipyridamol) sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

EKT (Elektrokrampftherapie)

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen zum gleichzeitigen Einsatz von SSRIs und Elektrokrampftherapie vor, so dass hier Vorsicht geboten ist.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie Sumatriptan, andere Triptane, Tramadol oder Tryptophan. Es sind seltene Fälle von Patienten berichtet worden, die bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und serotonerg wirkenden Arzneimitteln ein Serotonin-Syndrom entwickelten.

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

Johanniskraut

Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautprodukten (*Hypericum perforatum*) und SSRIs kann zu einem Ansteigen der Häufigkeit der Nebenwirkungen führen (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 einschließlich der Dauer und der Dosierung der Therapie sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein.

Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und stromschlag-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angstgefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch mit stärkerer Intensität auftreten. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach der Beendigung der Behandlung auf, es gab aber auch sehr seltene Berichte von solchen Symptomen bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

Im Allgemeinen sind diese Symptome vorübergehend und klingen innerhalb von zwei Wochen ab, obwohl sie bei einigen Patienten auch länger bestehen bleiben können (2-3 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 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.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

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

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

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

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

Reversible, nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Das Antibiotikum Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer und sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die mit Escitalopram behandelt werden. Falls jedoch eine gleichzeitige Anwendung

notwendig ist, sollte eine Anwendung nur mit der geringsten notwendigen Dosierung und unter engmaschiger klinischer Beobachtung erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)

In Kombination mit Selegilin (irreversibler MAO-B-Hemmer) ist wegen der möglichen Entwicklung eines Serotonin-Syndroms Vorsicht geboten. Selegilin in Dosen bis zu 10 mg/Tag konnte mit racemischem Citalopram sicher 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 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. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen, Vorsicht geboten (z. B. Antidepressiva (Trizyklika, SSRIs), Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxanthene und Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion und Tramadol).

Lithium, Tryptophan

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

Johanniskraut

Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) und SSRIs kann zu einem Ansteigen der Häufigkeit der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hämorrhagie

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

nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) 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 verursachen

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

Der Metabolismus von Escitalopram wird in erster Linie von CYP2C19 bestimmt. CYP3A4 und CYP2D6 haben vermutlich, wenn auch in geringerem Ausmaß, ebenfalls Einfluss auf diesen Metabolismus. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint durch CYP2D6 partiell katalysiert zu werden. Die Kombination von Escitalopram mit einmal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19 Hemmer) führte zu einem moderaten Anstieg (ca. 50 %) der Plasmakonzentration von Escitalopram. Gleichzeitige Anwendung von Escitalopram und zweimal täglich 400 mg Cimetidin (mittelstarker allgemeiner Enzyminhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ungefähr 70 %) der Plasmakonzentration von Escitalopram. Bei der Anwendung von Escitalopram in Kombination mit Cimetidin ist Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C19 Hemmern (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) Vorsicht geboten. Aufgrund der beobachteten Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Behandlung kann eine Reduzierung der Dosis von Escitalopram notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Escitalopram hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite haben, wie Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt) oder einige ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z. B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Antipsychotika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führte in beiden Fällen zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel dieser beiden CYP2D6-Substrate. Aus *in-vitro*-Studien ging hervor, dass Escitalopram auch eine geringe hemmende Wirkung auf CYP2C19 haben

kann. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, Vorsicht geboten.

SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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 sollte bei schwangeren Frauen nur wenn unbedingt notwendig und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden.

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn Escitalopram Glenmark bis in späte Abschnitte der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimester, angewendet wird. Plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Die folgenden Symptome können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Abschnitten der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIs behandelt wurde: Erschwerte Atmung, Zyanose, Apnoe, Krämpfe, Temperaturschwankungen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Unruhe, Reizbarkeit, Teilnahmslosigkeit, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf serotonerge Effekte oder das Absetzen zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt.

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.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übertritt. 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 Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

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

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

| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|--|--------------------|---------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Anaphylaktische Reaktion | |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | Inadäquate ADH-Sekretion |

| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|--|---------------|---|---|--|---|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Verminderter Appetit, gesteigerter Appetit | | | Hyponatriämie, Anorexie ¹ |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume, verringerte Libido Frauen: Anorgasmie | Nächtliches Zähneknirschen, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit | Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen | Manie, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten ² |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor | Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope | Serotonin-Syndrom | Dyskinesien, Bewegungsstörungen, Krämpfe, psychomotorische Unruhe – Akathisie ¹ |
| 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 des Mediastinums | | Sinusitis, Gähnen | Nasenbluten | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit | Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit | Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen) | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | Hepatitis, Ergebnisse von Leberfunktions-tests anormal |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Vermehrtes Schwitzen | Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz | | Ekchymosen, Angioödem |
| Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | Arthralgie, Myalgie | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | Harnretention |

| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|--|-------------|---|-----------------------------------|--------|---|
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz | Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie | | Galaktorrhö, postpartale Hämorrhagie*, Männer: Priapismus |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Müdigkeit, Fieber | Ödeme | | |
| Untersuchungen | | Gewichtszunahme | Gewichtsabnahme | | |

¹ Diese Ereignisse wurden für die therapeutische Klasse 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).

* Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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).

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.

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.

4.9 Überdosierung

Toxizität

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

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (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 Angstgefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen.

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, sind hauptsächlich solche, die das zentrale Nervensystem (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) betreffen.

Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und vorübergehend, bei einigen Patienten können sie aber auch stärker und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Escitalopram-Therapie ausschleichend erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gegenmaßnahmen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Atemwege sollten freigehalten werden, eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist sicherzustellen. Eine Magenspülung und der Einsatz von Aktivkohle sollte 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.

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

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 Serotoninwiederaufnahme-Hemmer
 ATC-Code: N06AB10

Wirkungsmechanismus

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 geringe Affinität zu einer Reihe von Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- und D₂-Rezeptoren, α₁-, α₂-, β-Adrenozeptoren, Histamin H₁-, muskarinische cholinerge, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren. Die Hemmung der 5-HT-Wiederaufnahme ist der einzig wahrscheinliche Wirkmechanismus, der die pharmakologischen und klinischen Wirkungen von Escitalopram erklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit

Episoden einer Major Depression

In drei von vier doppelblinden, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) zeigte sich Escitalopram in der Akutbehandlung von Episoden der Major Depression wirksam. In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention wurden 274 Patienten, die während einer initialen 8-wöchigen open-label-Behandlungsphase 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, eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rückfall für die folgenden 36 Wochen verglichen mit denen, die Placebo erhielten.

Soziale Angststörung

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

Generalisierte Angststörung

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

Gepoolte Daten aus drei Studien mit ähnlichem Studiendesign, in denen 421 Patienten unter Escitalopram und 419 Patienten unter Placebo zusammengefasst 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 unterschied sich 20 mg/Tag Escitalopram bereits nach 12 Wochen auf der Y-BOCS Gesamtskala von Placebo. Nach 24 Wochen waren sowohl 10 als auch 20 mg Escitalopram/Tag gegenüber Placebo überlegen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (mittlere maximale Plasmakonzentrationszeit (mittlere T_{max}) beträgt 4 Stunden nach mehrmaliger Anwendung). Wie beim racemischen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit etwa 80 % zu erwarten.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_{d,β}/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. Beides sind pharmakologisch aktive Metaboliten. 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 erfolgt hauptsächlich über CYP2C19. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit (t_{½β}) 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

Die Pharmakokinetik ist linear. Steady-State-Plasmaspiegel sind 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 scheint von älteren Patienten langsamer ausgeschieden zu werden als von jungen. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden um 50 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Unter racemischem Citalopram wurde eine längere Halbwertszeit und eine geringfügige Erhöhung der Substanzbelastung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{CR} 10 - 53 ml/min) beobachtet. Plasmakonzentrationen der Metaboliten wurden nicht untersucht, aber sie könnten erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus

Es wurde beobachtet, dass langsame Metabolisierer hinsichtlich CYP2C19 eine doppelt so hohe Plasmakonzentration von Escitalopram aufweisen wie schnelle Metabolisierer. Hinsichtlich CYP2D6 wurde bei langsamen Metabolisierern keine deutliche Änderung in der Exposition festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Escitalopram wurden keine vollständigen präklinischen Studien durchgeführt, da die Ergebnisse der toxikokinetischen und toxikologischen Brückenstudien an Ratten mit Escitalopram und Citalopram vergleichbare Ergebnisse zeigten. Daher können die Ergebnisse aus den Citalopram-Studien auf Escitalopram extrapoliert werden.

In vergleichenden toxikologischen Studien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram Kardiotoxizität einschließlich kongestiver Herzerkrankung nach Behandlung über einige Wochen mit generell toxischen Dosen. Die Kardiotoxizität schien eher mit den Plasmakonzentrationsspitzen als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren. Plasmakonzentrationsspitzen bei einer nicht toxischen Dosis waren höher (8-fach) als bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3-4mal so groß waren, wie bei klinischer Anwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6-7mal größer als bei

klinischer Anwendung. Das hängt möglicherweise mit einem überhöhten Einfluss auf biogene Amine zusammen, d. h. sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen, was zu hämodynamischen Wirkungen (Verringerung des koronaren Blutflusses) und Ischämie führt. Die genaue Ursache für die Kardiotoxizität bei Ratten ist jedoch 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 Ansteigen von Phospholipiden gefunden. Die in Leber und Nebenhoden gefundenen Werte wurden bei einer Exposition, ähnlich der bei Menschen, gefunden. Diese Wirkung ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Tieren wurde eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) in 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 Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fötales Gewicht und reversible verzögerte Knochenbildung) bei Expositionen, bezogen auf den AUC-Wert, beobachtet, die höher waren als bei klinischer Anwendung. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. In einer prä- und postnatalen Studie war die Überlebensrate in der Laktationsphase bei Expositionen, bezogen auf den AUC-Wert, der höher war als in klinischen Studien, erniedrigt.

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

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium//Aluminium-Blisterpackungen
Durchsichtige PVC/Aclar//Aluminium Blisterpackungen

PackungsgrößenEscitalopram Glenmark 5 mg Filmtabletten

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

Escitalopram Glenmark 10 mg Filmtabletten

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

Escitalopram Glenmark 15 mg Filmtabletten

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

Escitalopram Glenmark 20 mg Filmtabletten

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Escitalopram Glenmark 5 mg Filmtabletten: 90504.00.00
Escitalopram Glenmark 10 mg Filmtabletten: 90505.00.00
Escitalopram Glenmark 15 mg Filmtabletten: 90506.00.00
Escitalopram Glenmark 20 mg Filmtabletten: 90507.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.11.2013
Datum der Verlängerung der Zulassung: 15.02.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig