

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Escitalopram Mylan 10 mg Filmtabletten
Escitalopram Mylan 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Escitalopram Mylan 10 mg Filmtabletten:
Jede Tablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat)

Escitalopram Mylan 20 mg Filmtabletten:
Jede Tablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

10 mg Filmtabletten enthalten 0,8 mg Lactose-Monohydrat

20 mg Filmtabletten enthalten 1,6 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Escitalopram Mylan 10 mg Filmtabletten:
längliche, weiße Filmtablette mit Bruchrille, markiert mit „EC|10“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Escitalopram Mylan 20 mg Filmtabletten:
längliche, weiße Filmtablette mit Bruchrille, markiert mit „EC|20“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung von Episoden einer Major Depression.
- Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.
- Behandlung von sozialer Angststörung (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 täglich erhöht werden.

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

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt in der ersten Behandlungswoche 5 mg, dann wird auf 10 mg täglich gesteigert. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Dosis bis auf maximal 20 mg täglich weiter erhöht werden.

Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 3 Monaten erreicht. Die Behandlung dauert mehrere Monate.

Soziale Angststörung

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

Die soziale Angststörung ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf; zur Sicherung des Therapieerfolgs wird eine Behandlung über 12 Wochen empfohlen. Die Langzeitbehandlung von Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, wurde über 6 Monate untersucht und kann individuell zur Rückfallvermeidung ins Auge gefasst werden; der Behandlungserfolg sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Soziale Angststörung ist eine eindeutig definierte diagnostische Bezeichnung für ein spezifisches Krankheitsbild, das nicht mit übermäßiger Schüchternheit verwechselt werden darf. Eine medikamentöse Behandlung ist nur angezeigt, wenn die Erkrankung berufliche und soziale Aktivitäten deutlich beeinträchtigt.

Der Stellenwert dieser Behandlung im Vergleich zu kognitiver Verhaltenstherapie wurde nicht bewertet. Die medikamentöse Behandlung ist Teil einer umfassenden therapeutischen Strategie.

Generalisierte Angststörung

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

Die Langzeitbehandlung von Patienten, die auf eine Behandlung angesprochen hatten, wurde über mindestens 6 Monate in einer Dosierung von 20 mg täglich untersucht. Der therapeutische Nutzen und die Dosis sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zwangsstörung

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

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

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

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

Verringerte Verstoffwechslung über CYP2C19

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

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Beim Absetzen der Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise erniedrigt werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Sollten während einer Dosisreduktion oder bei Beendigung der Behandlung Symptome auftreten, die nicht toleriert

Escitalopram Mylan



werden können, sollte erwogen werden, die ursprüngliche Dosierung erneut zu verordnen. Anschließend kann der Arzt fortfahren, die Dosierung zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

Für die unterschiedlichen Dosierungen stehen entsprechende Tablettenstärken zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Escitalopram Mylan Filmtabletten werden einmal täglich angewendet und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms verbunden mit Symptomen wie Agitiertheit, Zittern (Tremor), Hyperthermie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Behandlung mit reversiblen MAO-A-Hemmern (z. B. Moclobemid) oder dem reversiblen, nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist wegen der Gefahr 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 Serotoninwiederaufnahmehemmer).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Escitalopram sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit

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

Paradoxe Angstsymptome

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

Krampfanfälle

Treten bei Patienten Krampfanfälle zum ersten Mal auf oder nimmt die Häufigkeit von Krampfanfällen zu (bei Patienten mit Epilepsie in der Anamnese), sollte Escitalopram abgesetzt werden. SSRIs sollten bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht angewendet werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten engmaschig überwacht werden.

Manie

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

Diabetes

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

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

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für

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

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von 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/SNRI wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und einen Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft einhergeht mit der Unfähigkeit, still zu sitzen oder still zu stehen. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann eine Dosiserhöhung nachteilig sein.

Hyponatriämie

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

Hämorrhagie

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

EKT (Elektrokrampftherapie)

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

Serotonin-Syndrom

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

Johanniskraut

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

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

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

Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren wie der Dauer und der Dosierung der Therapie sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und stromschlag-ähnlicher Empfindun-

gen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwinden, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch mit starker Intensität auftreten.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach der Beendigung der Behandlung auf, es gab aber auch sehr seltene Berichte von solchen Symptomen bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

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

Koronare Herzerkrankung

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

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

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

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

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

Engwinkelglaukom

SSRI, darunter auch Escitalopram, können die Pupillengröße beeinflussen und so zu einer Mydriasis führen. Aufgrund dieser Wirkung kann es zu einer Verengung des Augenwinkels und in der Folge zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks und einem Engwinkelglaukom kommen. Dies gilt insbesondere bei entsprechend prädisponierten Patienten. Escitalopram sollte deshalb bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Krankengeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

Irreversible, nicht-selektive MAO-Hemmer

Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht-selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten und bei Patienten, die erst vor kurzem einen SSRI abgesetzt und mit einem solchen MAO-Hemmer begonnen haben, wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen entwickelten die Patienten ein Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

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

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

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

Escitalopram Mylan



Reversible, nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

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

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin)

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:

Serotonerge Arzneimittel

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

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

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

Lithium, Tryptophan

Es liegen Berichte über Wirkungsverstärkungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan

vor, daher sollen SSRIs zusammen mit diesen Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden.

Johanniskraut

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

Hämorrhagie

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

Hypokaliämie-/Hypomagnesiämie-induzierende Arzneimittel

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Hypokaliämie-/Hypomagnesiämie-induzierenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten, da diese Elektrolytstörungen das Risiko für maligne Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram

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

Die gleichzeitige Einnahme von Escitalopram mit einmal täglich 30 mg Omeprazol (einem CYP2C19-Inhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (etwa 50 %) der Blutspiegel von Escitalopram.

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

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

Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Escitalopram liegen nur begrenzt klinische Angaben zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). **Escitalopram Mylan** sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko.

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

Folgende Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Stadien der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIIs behandelt wurde: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme,

Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, ängstliches/nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Absetzsymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen die Komplikationen unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

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

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übergeht. Es wird daher empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen.

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

Escitalopram hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch kann jedes Psychopharmakon die Urteilskraft und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Patienten sollten auf das potenzielle Risiko hingewiesen werden, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und, entweder aus placebo-kontrollierten klinischen Studien oder sponta-

nen Berichten nach der Markteinführung, auch für Escitalopram berichtet wurden, sind im Folgenden nach Organklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

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

Siehe Tabelle auf Seite 6 + 7.

Verlängerung des QT Intervalls

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

Klasseneffekte

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

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung

Das Absetzen von 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 Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und vorübergehend, bei einigen Patienten können sie aber auch stark und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Escitalopram-Therapie ausschleichend erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von

großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

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

Symptome

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, betreffen hauptsächlich das zentrale Nervensystem (Sie reichen 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 Flüssigkeits-/Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie).

Behandlung

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

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

Escitalopram Mylan



Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
					Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					
			Anaphylaktische Reaktion		
Endokrine Erkrankungen					
					Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen					
	Verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme			Hyponatriämie, Anorexie ¹
Psychiatrische Erkrankungen					
	Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume Frauen und Männer: verringerte Libido Frauen: Anorgasmie	Nächtliches Zähneknirschen, Unruhe, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen		Manie, Suizidgedanken, Suizidverhalten 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		QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen					
					Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Sinusitis, Gähnen	Nasenbluten			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Übelkeit	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)			
Leber- und Gallenerkrankungen					
					Hepatitis, anormaler Leberfunktionstest

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7.

Fortsetzung der Tabelle von Seite 6.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes					
	Vermehrtes Schwitzen	Urtikaria, Haar- ausfall, Ausschlag, Juckreiz			Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen					
	Arthralgie, Myalgie				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
					Harnretention
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse					
	Männer: Ejakula- tionsstörungen, Impotenz	Frauen: Metrorrha- gie, Menorrhagie			Galaktorrhö Männer: Priapis- mus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Müdigkeit, Fieber	Ödeme			

¹ Diese Ereignisse wurden für die therapeutische Klasse der SSRIs berichtet.² Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Escitalopram oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N06AB10

Wirkmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahme-Hemmer mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet außerdem mit einer 1000fach geringeren Affinität an eine allosterische Bindungsstelle des Serotonin-Transporters.

Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- und D₂-Rezeptoren sowie α_1 -, α_2 -, β -Adrenorezeptoren und Histamin H₁-, cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Soziale Angststörung

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

Generalisierte Angststörung

Escitalopram war in Dosen von 10 mg/Tag und 20 mg/Tag in vier von vier 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 unterschieden sich 20 mg/Tag Escitalopram auf der Y-BOCS Gesamtskala nach 12 Wochen von Placebo. Nach 24 Wochen erwiesen sich sowohl 10 als auch 20 mg/Tag Escitalopram als überlegen im Vergleich zu Placebo.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (der Mittelwert der Zeit bis zum Auftreten der maximalen Plasmakonzentration (mittlere T_{max}) beträgt 4 Stunden nach Mehrfachgabe). Wie beim racemi-

Escitalopram Mylan



schen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit nahezu 80 % zu erwarten.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität

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

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

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

Polymorphie

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In vergleichenden Toxizitätsstudien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram Kardiotoxizität, einschließlich einer Stauungsinsuffizienz (congestive heart failure), nach Behandlung über einige Wochen mit toxischen Dosen. Die Kardiotoxizität schien eher mit den Spitzenwerten der Plasmakonzentration als mit der systemischen Exposition (AUC) zu korrelieren. Die Spitzenwerte der Plasmakonzentration waren in der Dosisgruppe ohne toxische Symptome (no-effect-level) höher (8-fach) als bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3 - 4-mal so hoch waren, wie bei klinischer Anwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6 - 7-mal höher als bei klinischer Anwendung. Die Befunde stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem sehr starken 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 für die Kardiotoxizität bei Ratten ist 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 wurde nach längerdauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein Ansteigen von Phospholipiden gefunden, z. B. in Lunge, Nebenhoden und Leber. Die Befunde in Leber und Nebenhoden wurden bei Expositionen, die ähnlich der beim Menschen waren, festgestellt. Diese Wirkung ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Versuchstieren wurde eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) im Zusammenhang mit der Gabe von vielen kationischen amphiphilen Arzneimitteln beobachtet. Ob das für den Menschen signifikante Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

In Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fötales Gewicht und reversible verzögerte Knochenbildung) bei Exposition beobachtet, die, bezogen auf den AUC-Wert, höher waren als bei klinischer Verwendung. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet.

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

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex führt, sowie zur 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
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß-opake PVC/PVDC/Aluminium Blisterverpackungen

Packungsgrößen:

20, 50, 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Escitalopram Mylan 10 mg Filmtabletten:
64451.01.00

Escitalopram Mylan 20 mg Filmtabletten:
64451.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. März 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10.06.2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig