**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
http://www.bfarm.de
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)

nachrichtlich: Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben	(0228) 99307-	Bonn,
	75.02-3822-V-14172-52525/12	-5648	13. Februar 2012

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

**Escitalopram und dosisabhängige QT-Intervall-Verlängerung:
Änderungen und Ergänzungen in den Produktinformationen**

Ihre betroffenen Arzneimittel: *siehe Anlage*

Bezug:
1. Bewertungsbericht der Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) vom Dezember 2011 (siehe CMDh/PhVWP/044/2012)
2. Rote-Hand-Brief zu „Cipralex®“, veröffentlicht auf der Webseite des BfArM am 5.12.2011

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat Escitalopram-haltige Arzneimittel hinsichtlich des Potenzials für das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls wissenschaftlich neu bewertet. In einer Studie mit gesunden Probanden und in ergänzenden pharmakokinetischen Studien wurde unter der Anwendung von Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Diese wurde durch Daten aus der Spontanberichterstattung bestätigt.

Der CHMP, die PhVWP und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) halten es deshalb für erforderlich, die Produktinformationen der oben genannten Arzneimittel zu ändern und zu ergänzen.

Zur weiteren Begründung verweisen wir auf den Bewertungsbericht der PhVWP und die darauf basierende Veröffentlichung der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) der EMA vom Januar 2012 (CMDh/PhVWP/044/2012). Letztere wurde auf der Webseite des BfArM (www.bfarm.de) unter „Pharmakovigilanz > Stufenplanverfahren > Liste > Escitalopram und QT-Verlängerung“ publiziert.

Hiermit erhalten Sie im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum **20. März 2012.** Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Arzneimittel wird gebeten, Stellungnahmen mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie zu koordinieren und

nach Möglichkeit eine gemeinsame Stellungnahme unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens beim BfArM einzureichen.

Fachinformation

Es wird für erforderlich gehalten, die folgenden Abschnitte der Fachinformation zu ergänzen und widersprechende Textstellen zu streichen:

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

„Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 5 mg (5 Tropfen) einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg (10 Tropfen) täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2)."

4.3 Gegenanzeigen

„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

„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."

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

„Kontraindizierte Kombinationen

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 (Astemizol, Mizolastin), kontraindiziert.“

„Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik 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.“

4.8 Nebenwirkungen

In die Tabelle ist unter „Herzerkrankungen“ einzufügen:

„Häufigkeit unbekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes“

Unter der Tabelle ist einzufügen:

„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).“

Gestrichen werden soll:

~~„Fälle von QT-Verlängerungen wurden seit der Markteinführung berichtet, überwiegend bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen. In einer doppelblinden, placebo kontrollierten EKG-Studie an gesunden Probanden war die QTc-Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Fredericia-Korrektur) 4,3 msec bei einer Dosis von 10 mg/Tag und 10,7 msec bei einer Dosis von 30 mgTag.“~~

4.9 Überdosierung

„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."

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Gebrauchsinformation

Es wird für erforderlich gehalten, die folgenden Abschnitte der Gebrauchsinformation zu ergänzen und widersprechende Textstellen zu streichen:

2. Was müssen Sie vor der Einnahme von < > beachten?

< > darf nicht eingenommen werden

- „wenn Sie angeborene Herzrhythmusstörungen haben oder bei Ihnen schon einmal Episoden von Herzrhythmusstörungen aufgetreten sind (im EKG sichtbar; dies ist eine Untersuchung zur Beurteilung der Herzfunktion).
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder Arzneimittel, die den Herzrhythmus beeinflussen können (siehe unten im Abschnitt 2. „Bei Einnahme von < > mit anderen Arzneimitteln")."

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von < > ist erforderlich

- „wenn Sie an Störungen der Herzfunktion leiden oder gelitten haben oder vor kurzem einen Herzanfall hatten.
- wenn Sie einen niedrigen Ruhepuls haben und/oder ihnen bekannt ist, dass Sie unter Salzverlust infolge von länger andauerndem, starkem Durchfall und Erbrechen oder infolge der Einnahme von Diuretika (Entwässerungstabletten) leiden könnten.
- bei schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag, Ohnmacht, Kollaps oder Schwindelgefühl beim Aufstehen, was auf eine gestörte Herzschlagfrequenz hindeuten kann."

Bei Einnahme von < > mit anderen Arzneimitteln

„< > darf nicht eingenommen werden,
wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder Arzneimittel, die den Herzrhythmus beeinflussen können, z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Antipsychotika (z. B. Phenothiazin-Derivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Mittel (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalaria-Mittel wie insbesondere Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin). Wenden Sie sich bei weiteren Fragen dazu an Ihren Arzt."

3. Wie ist < > einzunehmen?

Dosierungshinweise

„Ältere Patienten (über 65 Jahren)
Die empfohlene Anfangsdosis von < > beträgt 5 mg (5 Tropfen) einmal täglich. Die Dosis kann von Ihrem Arzt auf 10 mg (10 Tropfen) pro Tag gesteigert werden."

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

„Wenn folgende Nebenwirkungen auftreten, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich direkt in ein Krankenhaus:
- Schneller, unregelmäßiger Herzschlag, Ohnmacht. Dies können Symptome für eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung sein, die Torsade de Pointes genannt wird."

„Von einigen Patienten wurde berichtet über (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Veränderung des Herzrhythmus (die sogenannte „Verlängerung des QT-Intervalls", eine im EKG sichtbare elektrische Aktivität des Herzens)."

Weiteres Vorgehen

Das BfArM beabsichtigt, nach Ablauf der Frist zur Stellungnahme kurzfristig für Escitalopram-haltigen Arzneimittel die oben genannten Ergänzungen beziehungsweise Änderungen in den Produktinformationen per Stufenplanbescheid anzuordnen.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage: CMDh/PhVWP/044/2012