



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

pharmazeutische Unternehmer
(nat. Zul.
DE=RMS
Parallelimporte)

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

nachrichtlich: Stufenplanbeteiligte
Originator, DE=CMS

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben	(0228) 99307-	Bonn,
75.02-3822-V	14172-136132/12	7.	Mai 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
3. Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 13. Februar 2012, AZ 75.02-3822-V-14172-52525/12
4. Stellungnahmen einzelner pharmazeutischer Unternehmer

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf die Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 13. Februar 2012 und auf den Bewertungsbericht der Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) vom Dezember 2011 sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen ergeht hiermit folgender

Bescheid

Die Zulassungen sämtlicher in der Anlage aufgeführter Arzneimittel, die Escitalopram enthalten, werden **zum 30. Juni 2012** wie folgt **geändert**:



Fachinformation

Die folgenden Abschnitte in der Fachinformation werden wie folgt ergänzt:

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).“

Hinweis: Die Angaben in der eckigen Klammer gelten nur für die flüssige Darreichungsform.

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 wird unter „Herzerkrankungen“ eingefügt:

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

Unter der Tabelle wird eingefügt:

„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).“

Zu streichen ist:

„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 mg/Tag.“

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).“

Weitere **widersprechende Angaben** in den derzeitigen Texten sind ebenfalls zu **streichen**.

Gebrauchsinformation

Die folgenden Abschnitte in der Gebrauchsinformation werden wie folgt ergänzt:

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 Cipralex 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.“

Hinweis: Die Angaben in der eckigen Klammer gelten nur für die flüssige Darreichungsform.

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).“

Widersprechende Angaben in den derzeitigen Texten sind zu **streichen**.

Begründung

Die Änderungen beziehungsweise Ergänzungen in den Produktinformationen werden gemäß § 28 Abs. 1 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe a) und Nr. 2a Buchstabe a) des Arzneimittelgesetzes – AMG – (in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 22. Dezember 2011 (BGBl. I S. 29 83) geändert worden ist) angeordnet. Danach kann die Zulassungsbehörde anordnen, dass in die Gebrauchsinformation und in die Fachinformation Hinweise oder Warnhinweise aufgenommen werden, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten. Die Voraussetzungen liegen hier vor.

Die Auswertung einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Crossover Pharmakokinetik- und Thorough-QT-Studie, die mit gesunden Probanden durchgeführt wurde, welche täglich 10 bzw. 30 mg Escitalopram erhielten, hatte eine signifikante dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls gezeigt. Diese kann zu ventrikulären Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes führen. Entsprechende Fälle liegen auch aus der Spontanberichterstattung vor.

Zur Abwehr von Gefahren bei der Anwendung von Escitalopram-haltigen Arzneimitteln wurden von der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) Änderungen in den Produktinformationen beschlossen, die das BfArM hiermit anordnet. Zur weiteren Begründung verweisen wir vollinhaltlich auf den Bewertungsbericht der PhVWP und die darauf basierende Veröffentlichung des CMDh vom Januar 2012 (CMDh/PhVWP/044/2012), publiziert auf der Webseite des BfArM (www.bfarm.de) unter „Pharmakovigilanz > Stufenplanverfahren > Liste > Escitalopram und QT-Verlängerung“.

Bezüglich möglicher Änderungen des deutschen Wortlauts oder zu formellen Fragen gingen keine Stellungnahmen von pharmazeutischen Unternehmern ein.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Weiteres Vorgehen

Für die Änderungen der Produktinformationen beachten Sie bitte Folgendes:

I. Wenn Ihre Arzneimittel bereits alle in diesem Bescheid genannten Sicherheitsanforderungen erfüllen, teilen Sie dies dem BfArM bitte unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens formlos mit.

II. Wenn Ihre Arzneimittel mit **Deutschland als Reference Member State (RMS)** zugelassen sind und die Produktinformationen noch nicht die im Bescheid genannten Texte enthalten, ist eine Variation Type Ib zu initiieren. Im Antragsformular für Variations sollte unter der Rubrik „Background“ der folgende Satz verwendet werden:

“DECLARATION FOR GERMAN SPC AND PIL

We confirm, that the German translation given by BfArM in the “Stufenplanverfahren Escitalopram and QT” (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/escitalopram_bescheid_20120507.pdf?__blob=publicationFile) is taken word by word for the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet in DE.”

III. Bei Arzneimitteln, die mit **Deutschland als Concerned Member State (CMS)** zugelassen wurden, ergeht dieser Bescheid nachrichtlich. Zur Umsetzung der Texte wenden Sie sich bitte an Ihren RMS und teilen Sie dem BfArM unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens mit, bis wann die Umsetzung (in der Regel als Variation Type Ib) erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieses Stufenplanbescheids maßgeblich. Bitte teilen Sie dem BfArM nach Abschluss des Verfahrens zeitnah formlos und unter Angabe des oben genannten Akten-

zeichens und in elektronischer Form die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation mit.

IV. Wenn Ihre Arzneimittel **rein national zugelassen** sind und die im Bescheid genannten Texte noch nicht oder in anderer Wortwahl enthalten, sind dem BfArM unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens und in elektronischer Form die durch den Bescheid aktualisierten Produktinformationen formlos mitzuteilen.

Das Inverkehrbringen von Escitalopram-haltigen Arzneimitteln, die Gegenstand des vorliegenden Bescheides sind, ist ab dem 30. Juni 2012 nur noch mit Produktinformationen zulässig, die die oben aufgeführten Änderungen und Ergänzungen vollständig enthalten.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage