Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Escitalopram Aurobindo 5 mg Filmtabletten
Escitalopram Aurobindo 15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Escitalopram Aurobindo 5 mg Filmtabletten:
Weiße bis weißgraue, runde (Durchmesser 5,6 mm), bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „F“ auf der einen Seite und „53“ auf der anderen Seite.

Escitalopram Aurobindo 15 mg Filmtabletten:
Weiße bis weißgraue, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „F“ auf der einen Seite und „55“ auf der anderen Seite, sowie einer tiefen Bruchkerbe zwischen „5“ und „5“. Die Größe beträgt 9,8 mm x 6,3 mm. Die Filmtablette 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 (soziale 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 nachgewiesen.

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 zur Absicherung des Therapieerfolgs eine Behandlung über mindestens 6 Monate erforderlich.

Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt in der ersten Behandlungswoche 5 mg, dann wird auf 10 mg täglich gesteigert. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich 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 erniedrigt oder bis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

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

Die soziale Angststörung ist eine eindeutig definierte diagnostische Bezeichnung eines spezifischen Krankheitsbildes, das nicht mit übermäßiger Schüchternheit verwechselt werden darf. Eine medikamentöse Behandlung ist nur dann angezeigt, wenn die Erkrankung berufliche und soziale 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 der 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 mit einer Dosis von 20 mg täglich untersucht. Der therapeutische Nutzen und die Dosis sollten in regelmäßigen Abständen erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Die Anfangsdosis 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 Aurobindo bei sozialer Angststörung wurde bei älteren Patienten nicht untersucht.

Pädiatrische Population
Escitalopram Aurobindo sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung 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 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. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sind Vorsicht und eine besonders sorgfältige Dosistitration geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Verringerte Metabolisierung 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 Therapieabbruch
Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Beim Absetzen der Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert 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 werden können, sollte erwogen werden, die Therapie mit der ursprünglichen Dosis wieder aufzunehmen. Anschließend kann der Arzt die Dosis wieder reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

Art der Anwendung
Escitalopram Aurobindo 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 wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms mit Unruhe, Zittern, Hyperthermie etc. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Escitalopram mit reversiblen MAO-A-Hemmern (z. B. Moclobemid) oder dem reversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist kontraindiziert wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms (siehe Abschnitt 4.5).

Escitalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT Intervalls oder angeborenem LongQT-Syndrom.

Escitalopram ist kontraindiziert in Verbindung mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (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 Bevölkerung
Escitalopram Aurobindo sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen 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 üblicherweise innerhalb von zwei Wochen bei einer Fortsetzung der Behandlung von selbst ab. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer angstauslösenden Wirkung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Krampfanfälle
Escitalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten erstmals Krampfanfälle auftreten oder wenn die Häufigkeit von Krampfanfällen zunimmt (bei Patienten, bei denen bereits eine Epilepsie diagnostiziert wurde). SSRIs sollten bei Patienten mit instabiler Epilepsie vermieden 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 einem SSRI 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 (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da eine Besserung nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen eintritt, sollten Patienten bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Genesung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Escitalopram verordnet wird, können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für suizidale 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 suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder Suizidversuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse Placebo-kontrollierter klinischer 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, die durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und einen Bewegungsdrang gekennzeichnet ist und oft mit der Unfähigkeit einhergeht, still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am wahrscheinlichsten in den ersten Wochen der Behandlung auf. 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. SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs einnehmen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme mit oralen Antikoagulanzien und mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva [TZA], Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale 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 Elektrokrampftherapie vor, daher ist hier Vorsicht geboten ist.

Serotonin-Syndrom
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Escitalopram und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie Triptanen (einschließlich Sumatriptan), Opioiden (einschließlich Tramadol) und 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, Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome kann auf die Entwicklung dieses Syndroms hinweisen. Bei dessen Auftreten sollte die Behandlung mit dem SSRI und dem serotonergen Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Johanniskraut
Die gleichzeitige Gabe von SSRIs und pflanzlichen Mitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung
Bei Beendigung der Behandlung traten häufig Absetzsymptome auf, insbesondere bei einem plötzlichen Abbruch der Therapie (siehe Abschnitt 4.8).
In klinischen Studien traten Nebenwirkungen nach Beendigung der Behandlung bei etwa 25 % der mit Escitalopram behandelten Patienten und bei 15 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf.

Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren wie der Therapiedauer und der Dosis sowie der Geschwindigkeit der Dosisreduktion abhängig sein. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und Stromschlag-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind, die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer, können aber bei einigen Patienten auch mit starker Intensität auftreten.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach 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 Personen auch länger bestehen bleiben (2-3 Monate oder länger). Daher wird empfohlen, bei Beendigung der Therapie die Escitalopram-Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, angepasst an die Bedürfnisse des Patienten, auszuschleichen (siehe „Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung", Abschnitt 4.2).

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

Koronare Herzkrankheit
Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.3).

Verlängerung des QT-Intervalls
Es wurde gezeigt, dass Escitalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls verursachen kann. Seit der Markteinführung 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 die Pupillengröße beeinflussen und eine Mydriasis hervorrufen. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augenwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigt und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Escitalopram sollte daher bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.

Escitalopram Aurobindo enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

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 und die Behandlung mit einem solchen MAO-Hemmer begonnen hatten, 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 angewendet werden in Kombination mit nicht selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern. Die Behandlung mit 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 eingeleitet 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 sich eine derartige Kombination als notwendig erweist, muss mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen und der Patient verstärkt klinisch überwacht werden.

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 sich eine derartige Kombination als notwendig erweist, sollte die niedrigste 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, Anti-Malaria-Behandlung, insbesondere Halofantrin), bestimmten Antihistaminika (z. B. Astemizol, Hydroxyzin, Mizolastin), kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern:

Serotonerge Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln wie z. B. Opioiden (einschließlich Tramadol), und Triptane (einschließlich Sumatriptan) können zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.4).

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 verstärkte Wirkungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan vor. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von SSRIs und diesen Arzneimitteln mit Vorsicht erfolgen.

Johanniskraut
Die gleichzeitige Gabe von SSRIs und pflanzlichen Mitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hämorrhagie
Bei Kombination von Escitalopram mit oralen Antikoagulanzien kann es zu Veränderungen der Blutgerinnung kommen. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzien erhalten, müssen die Gerinnungsfaktoren bei Beginn oder Beendigung einer Escitalopram-Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) kann die Blutungsneigung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol
Zwischen Escitalopram und Alkohol sind weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Wechselwirkungen zu erwarten. Dennoch wird, wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln, von der Kombination mit Alkohol abgeraten.

Arzneimittel, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren
Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen, da diese Zustände 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 vermittelt. CYP3A4 und CYP2D6 tragen vermutlich ebenfalls zur Metabolisierung bei, wenn auch in geringerem Umfang. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint teilweise über CYP2D6 katalysiert zu werden.

Die Kombination von Escitalopram mit einmal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (etwa 50 %) der Plasmakonzentrationen 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 Anwendung von Escitalopram mit CYP2C19-Inhibitoren (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Während der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln kann eine Reduktion der Dosis von Escitalopram auf der Grundlage einer Überwachung der Nebenwirkungen notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel
Escitalopram ist ein Inhibitor des Enzyms CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Escitalopram zusammen mit Arzneimitteln gegeben wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei Anwendung zur Behandlung einer Herzinsuffizienz) 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. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung mit Desipramin oder Metoprolol führte in beiden Fällen zu einer Zunahme der Plasmaspiegel dieser beiden CYP2D6-Substrate um das Doppelte.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Angaben zu einer Verwendung während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Escitalopram Aurobindo sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko.

Neugeborene, deren Mütter die Anwendung von Escitalopram Aurobindo bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis zum dritten Trimester fortsetzen, sollten beobachtet werden. Ein plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Die folgenden Symptome können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Stadien der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIs behandelt wurde: Erschwerte Atmung, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Temperaturschwankungen, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Unruhe, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf serotonerge Effekte oder das Absetzen zurückzuführen sein. In den meisten Fällen beginnen die Komplikationen sofort oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt.
Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in späten Stadien einer Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen kann. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1 000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie (PPHN) beim Neugeborenen pro 1 000 Schwangerschaften auf.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-Fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Stillzeit
Es ist davon auszugehen, dass Escitalopram in die Muttermilch übergeht.
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 von Menschen wurde bisher 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 potenzielle 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 normalerweise bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und auch für Escitalopram entweder in Placebo-kontrollierten klinischen Studien oder als Spontanberichte nach der Markteinführung 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Inadäquate ADH-Sekretion, Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Gewichtsabnahme
	Nicht bekannt	Hyponatriämie, Anorexie[1]
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume, verringerte Libido Frauen: Anorgasmie
	Gelegentlich	Nächtliches Zähneknirschen, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Verwirrtheit

	Selten	Aggressionen, Depersonalisation, Halluzinationen
	Nicht bekannt	Manie, Suizidgedanken, suizidales Verhalten[2]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor
	Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope
	Selten	Serotoninsyndrom
	Nicht bekannt	Dyskinesien, Bewegungsstörungen, Krämpfe, psychomotorische Unruhe/Akathisie[1]
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Mydriasis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Bradykardie
	Nicht bekannt	Elektrokardiogramm: QT-Verlängerungen, ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Sinusitis, Gähnen
	Gelegentlich	Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektaler Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, abnormaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Häufig	Vermehrtes Schwitzen
	Gelegentlich	Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz
	Nicht bekannt	Ekchymosen, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Männer: Ejakulationsstörungen, Impotenz
	Gelegentlich	Frauen: Metrorrhagie, Menorrhagie

	Nicht bekannt	Galaktorrhö, Männer: Priapismus postpartale Hämorrhagie[3]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme

[1] Diese Ereignisse wurden für die Arzneimittelklasse 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).
[3] 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).

Klasseneffekte
In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotoninwiederaufnahmeinhibitoren (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.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung
Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere ein plötzliches Absetzen) führt üblicherweise zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien und Stromschlag-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, 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 anhaltend sein. Daher wird bei nicht mehr erforderlicher Behandlung empfohlen, Escitalopram allmählich durch eine ausschleichende Dosierung abzusetzen (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 von Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die in vielen Fällen gleichzeitige Überdosierungen anderer Arzneimittel einschließen. In der Mehrzahl der Fälle wurde über leichte oder keine Symptome berichtet. Von Überdosierungen mit tödlichem Ausgang unter Escitalopram allein wurde selten berichtet; an der Mehrzahl der Fälle waren Überdosierungen von Begleitmedikamenten beteiligt. Dosen von 400 bis 800 mg Escitalopram allein wurden ohne schwerwiegende Symptome eingenommen.

Symptome
Symptome, über die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurde, betreffen hauptsächlich das zentrale Nervensystem (von Schwindel, Tremor und Agitiertheit bis zu seltenen Fällen eines Serotoninsyndroms, Krämpfen und Koma), den Gastrointestinaltrakt (Übelkeit/Erbrechen), das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmie) und den Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB10

Wirkmechanismus
Escitalopram ist ein selektiver Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahmehemmer mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet auch an einer allosterischen Bindungsstelle des Serotonintransporters mit einer 1000-fach geringerer Affinität.

Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, einschließlich 5-HT_{1A}-, 5 -HT_2-, DA D_1- und D_2-Rezeptoren sowie α_1-, α_2-, β-Adrenorezeptoren und Histamin-H_1-Rezeptoren, cholinerger Rezeptoren vom Muskarin-Typ, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

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

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).

Klinische Wirksamkeit

Episoden einer Major Depression
In drei von vier doppelblinden, Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) war Escitalopram bei der Akutbehandlung von Episoden einer Major Depression wirksam.

In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention erhielten 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 war bei den Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten, in den folgenden 36 Wochen die Dauer bis zu einem Rückfall signifikant länger als bei den Patienten, 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 nachgewiesen.

Generalisierte Angststörung
Escitalopram war in Dosen von 10 mg/Tag und 20 mg/Tag in vier von vier Placebo-kontrollierten Studien wirksam.

Die gepoolten Daten aus drei Studien mit ähnlichem Studiendesign und insgesamt 421 mit Escitalopram behandelten und 419 mit Placebo behandelten Patienten ergaben 47,5 % Responder unter Escitalopram und 28,9 % Responder unter Placebo sowie eine Remission bei 37,1 % der Patienten unter Escitalopram und 20,8 % 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 nachgewiesen, die in der 12-wöchigen initialen open-label Behandlungsphase auf die Behandlung angesprochen hatten.

Zwangsstörung
In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie unterschieden sich Patienten mit 20 mg/Tag Escitalopram auf der Y-BOCS Gesamtskala nach 12 Wochen von Patienten mit Placebo. Nach 24 Wochen erwies sich sowohl 10 als auch 20 mg/Tag Escitalopram als überlegen im Vergleich zu Placebo.

Die Prävention von Rückfällen wurde für 10 und 20 mg/Tag Escitalopram bei Patienten nachgewiesen, die in einer 16-wöchigen open-label Behandlungsphase auf Escitalopram angesprochen hatten und in eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase eingeschlossen wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration [mittlere T_{max}] beträgt 4 Stunden nach Mehrfachgabe). Wie beim racemischen Citalopram ist auch bei Escitalopram eine absolute Bioverfügbarkeit von 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 sind beide pharmakologisch aktiv. Alternativ kann der Stickstoff zu dem N-Oxid-Metaboliten oxidiert werden. Sowohl die Muttersubstanz als auch die Metaboliten werden zum Teil als Glucuronide ausgeschieden. Nach Mehrfachgabe betragen die mittleren Konzentrationen der Demethyl- und der Didemethyl-Metaboliten im Allgemeinen 28-31 % bzw. < 5 % der Escitalopram-Konzentration. Die Biotransformation von Escitalopram zu dem demethylierten Metaboliten wird hauptsächlich über CYP2C19 vermittelt. Eine gewisse Beteiligung der Enzyme 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 Steady-State-Plasmaspiegel werden etwa innerhalb einer Woche erreicht. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg werden durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen von 50 nmol/l (Bereich 20 bis 125 nmol/l) erreicht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Escitalopram scheint von älteren Patienten langsamer eliminiert zu werden als von jüngeren Patienten. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jungen gesunden Probanden etwa 50 % höher (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 um etwa 60 % höher als bei Probanden mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{CR} 10 - 53 ml/min) wurde mit racemischem Citalopram eine längere Halbwertszeit und ein geringfügiger Anstieg der Exposition beobachtet. Die Plasmakonzentration der Metabolite wurde nicht untersucht, könnte aber möglicherweise erhöht sein (siehe Abschnitt 4.2).

Polymorphismus
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 Veränderung der Plasmakonzentration festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Escitalopram wurde keine komplette Serie präklinischer Studien durchgeführt, da die Ergebnisse der toxikokinetischen und toxikologischen Brückenstudien mit Escitalopram und Citalopram an Ratten ein ähnliches Profil gezeigt haben. Daher können sämtliche Informationen zu Citalopram auf Escitalopram extrapoliert werden.

In vergleichenden Toxizitätsstudien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram nach Behandlung über einige Wochen mit generell toxischen Dosen Kardiotoxizität, einschließlich einer Stauungsinsuffizienz.

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 jene bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3 - 4 mal so hoch war wie jene, die bei klinischer Anwendung erzielt wurden. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das *S*-Enantiomer 6 - 7 mal höher als die bei klinischer Anwendung erreichte Exposition. Die Befunde stehen wahrscheinlich mit einem überhöhten Einfluss auf biogene Amine in Zusammenhang, d.h. sie sind sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen und führen zu hämodynamischen Wirkungen (Verringerung des koronaren Blutflusses) und Ischämie. Jedoch ist der genaue Mechanismus der Kardiotoxizität bei Ratten 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 haben.

In einigen Geweben von Ratten, z. B. in Lunge, Nebenhoden und Leber, wurde nach länger andauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein erhöhter Gehalt an Phospholipiden beobachtet. Die Befunde in Nebenhoden und Leber wurden bei ähnlichen Expositionen wie beim Menschen festgestellt. Die Wirkung ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Eine Kumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) bei Versuchstieren wurde im Zusammenhang mit der Gabe vieler kationischer amphiphiler Arzneimittel beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob dieses Phänomen beim Menschen von signifikanter Relevanz ist.

In der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fetales Gewicht und reversible Verzögerung der Knochenentwicklung) bei Expositionen beobachtet, die bezogen auf den AUC-Wert über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen. Es wurde keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Eine prä- und postnatale Studie zeigte eine reduzierte Überlebensrate in der Laktationsphase bei Expositionen, die bezogen auf den AUC-Wert über der bei klinischer Anwendung erzielten Exposition lagen.

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, Siliciumdioxid-beschichtet
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320)
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Escitalopram Aurobindo Filmtabletten sind in klaren PVC/Aclar-Aluminium-Blisterpackungen und in HDPE-Tablettenbehältnissen mit weiß-opakem Polypropylen-Verschluss erhältlich.

Packungsgrößen
Blisterpackungen: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 Filmtabletten
HDPE-Tablettenbehältnisse: 100 und 500 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7016024.00.00
7016025.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

07.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig