

**Cipralex®****Lundbeck (Schweiz) AG****Zusammensetzung****Wirkstoffe**

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung: Escitalopramum ut escitaloprami oxalas

**Hilfsstoffe**

Filmtabletten: Cellulosum microcristallinum silicificatum, Talcum, Carmellosum natricum conexum enthält ungefähr 0,32 mg (10 mg) oder 0,63 mg (20 mg) natrium, Magnesii stearas, Hypromellose, Macrogolum 400, E171

Tropfen zum Einnehmen, Lösung (20 mg/ml): Acidum Citricum, Ethanolum 96 per centum 100 mg pro ml, Natrii hydroxidum corresp. maximal 3,74 mg natrium, Aqua purificata, E310

**Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Filmtabletten (10 mg): 10 mg Escitalopram als Escitalopramoxalat

Aussehen: oval, weiss, mit Bruchrille; Aufdruck: EL

Filmtabletten (20 mg): 20 mg Escitalopram als Escitalopramoxalat

Aussehen: oval, weiss, mit Bruchrille; Aufdruck: EN

Tropfen zum Einnehmen, Lösung: 1 ml Lösung enthält 20 mg Escitalopram als Escitalopramoxalat. 1 ml entspricht 20 Tropfen.

1 ml enthält 100 mg Alkohol (Ethanol 96%), entsprechend 11,8 % v/v.

Aussehen und Geschmack: klare, farblos bis gelbliche Lösung von bitterem Geschmack

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

- Behandlung von Depressionen in der initialen Phase und als Erhaltungstherapie gegen Rückfälle.
- Prophylaxe neuer Episoden einer unipolaren Depression.
- Behandlung von sozialen Phobien. Die Langzeitwirksamkeit bei sozialer Phobie ist bis zu 36 Wochen belegt.
- Behandlung von generalisierten Angststörungen.
- Panik-Erkrankungen mit oder ohne Agoraphobie.
- Behandlung von Zwangsstörungen.

**Dosierung/Anwendung****Erwachsene**

Die Sicherheit von Dosen über 20 mg/Tag wurde nicht belegt.

**Depressionen:**

Cipralex wird als Einzeldosis von täglich 10 mg verabreicht.

10 mg entsprechen:

Filmtabletten 10 mg	Filmtabletten 20 mg	Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml
1	½	10

In Abhängigkeit der individuellen Reaktion der Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg einmal täglich erhöht werden.

Üblicherweise tritt die antidepressive Wirkung nach 2-4 Wochen ein; der Wirkungseintritt kann jedoch schon früher beobachtet werden. Nachdem sich die Symptome des akuten Stadiums zurückgebildet haben, ist zur Konsolidierung der Wirkung eine gewisse Zeitspanne nötig. Die Behandlung einer Depression sollte deshalb mindestens 6 Monate andauern. Bei Patienten mit wiederkehrender Depression (unipolar) kann eine länger dauernde antidepressive Erhaltungstherapie notwendig sein, um das Auftreten neuer depressiver Episoden zu verhindern.

**Soziale Phobien:**

Die übliche Einzeldosierung beträgt 10 mg Cipralex täglich.

10 mg entsprechen:

Filmtabletten 10 mg	Filmtabletten 20 mg	Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml
1	½	10

In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens kann nach 4 Wochen die Dosierung auf maximal 20 mg einmal täglich erhöht werden. Die Wirksamkeit wurde bis zu einer Behandlungsdauer von 36 Wochen belegt. Bei Nichtansprechen der Patienten nach 12 Wochen soll die Behandlung abgebrochen werden.

**Generalisierte Angststörungen:**

Die übliche Einzeldosierung beträgt 10 mg Cipralex täglich.

10 mg entsprechen:

Filmtabletten 10 mg	Filmtabletten 20 mg	Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml
1	½	10

In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens kann die Dosierung auf maximal 20 mg einmal täglich erhöht werden.

Die Langzeitbehandlung von Respondern wurde über mindestens 6 Monate untersucht und kann auf individueller Basis zur Rückfallsprävention in Betracht gezogen werden.

**Panik-Erkrankungen 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.

### Zwangsstörungen:

Die übliche Einzeldosierung beträgt 10 mg Cipralex täglich.

10 mg entsprechen

Filmtabletten 10 mg	Filmtabletten 20 mg	Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml
1	½	10

In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens kann die Dosierung auf maximal 20 mg einmal täglich erhöht werden.

Die Langzeitwirkung von Respondern (behandelt mit Cipralex 10 oder 20 mg/Tag) wurde über mindestens 24 Wochen untersucht.

Da es sich bei einer Zwangsstörung um eine chronische Erkrankung handelt, sollten Patienten mehrere Monate oder sogar noch länger behandelt werden, bis eine Symptombefreiheit sichergestellt ist.

Die Notwendigkeit der Behandlung sowie die Dosierung sollten periodisch überprüft werden.

### Absetzen der Therapie

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 *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen* sowie *Unerwünschte Wirkungen*). Sollten während einer Dosisreduktion oder bei Beendigung der Behandlung Symptome auftreten, die nicht toleriert werden können, sollte erwogen werden, die ursprüngliche Dosierung erneut zu verordnen. Anschliessend kann der Arzt fortfahren, die Dosierung zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

### Art der Anwendung

Cipralex Filmtabletten und Tropfen zum Einnehmen, Lösung werden einmal pro Tag verabreicht und können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Cipralex Tropfen zum Einnehmen, Lösung dürfen nur mit Wasser, Orangensaft oder Apfelsaft gemischt werden. Die Tropfen dürfen nicht mit anderen als den vorher genannten Flüssigkeiten und auch nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Tropfenentnahme muss die Flasche auf den Kopf gedreht werden. Falls keine Tropfen herauskommen, kann leicht auf die Flasche geklopft werden, bis der Tropfenfluss startet.



### Spezielle Dosierungsanweisungen

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Als Initialdosis werden 5 mg täglich während den ersten 2 Wochen empfohlen.

5 mg entsprechen:

Filmtabletten 10 mg	Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml
½	5

In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens kann die Dosis auf 10 mg pro Tag erhöht werden (siehe *Pharmakokinetik*).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit geringer oder mässiger Niereninsuffizienz kann eine Dosisanpassung notwendig sein. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance weniger als 30 ml/min), (siehe *Pharmakokinetik*).

#### 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 *Pharmakokinetik*). In der Indikation Zwangsstörungen wurden Patienten > 60 Jahren kaum untersucht.

#### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Cipralex sollte nicht in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

#### Langsame Metabolisierer von CYP2C19

Die Dosierung sollte vorsichtig erfolgen. Eine Initialdosis von 5 mg pro Tag während den ersten 2 Wochen wird empfohlen.

5 mg entsprechen:

Filmtabletten 10 mg	Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml
½	5

In Abhängigkeit des individuellen Ansprechens kann die Dosis auf 10 mg pro Tag erhöht werden (siehe *Pharmakokinetik*).

### Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Escitalopram oder gegenüber einem der Hilfsstoffe (siehe *Zusammensetzung*).
- Gleichzeitige Verabreichung mit irreversiblen (nicht selektiven oder selektiven) MAO-Hemmern (siehe *Interaktionen*).
- Kombination mit reversiblen MAO-A-Hemmern (z.B. Moclobemid) oder dem reversiblen, nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid (siehe *Interaktionen*).
- Gleichzeitige Verabreichung mit Pimozid (siehe *Interaktionen*).
- 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 *Interaktionen*).

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die folgenden Vorsichtsmassnahmen gelten für die ganze therapeutische Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs).

#### Kinder und Jugendliche:

Cipralex sollte nicht in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden. Eine Zunahme des Suizidverhaltens (Suizidversuche

und Suizidgedanken) sowie feindseliges Verhalten (vor allem aggressives und oppositionelles Verhalten sowie Wutanfälle) sind in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen häufiger unter Antidepressiva als unter Placebo beobachtet worden. Wenn eine antidepressive Behandlung als klinisch notwendig erachtet wird, sollte der Patient sorgfältig bezüglich suizidaler Symptome überwacht werden.

Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

#### **Suizidrisiko:**

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene 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 Cipralex verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidbezogene Ereignisse einhergehen. Zudem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung 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 Placebo-kontrollierten 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.

Vor allem zu Beginn der Therapie soll das Arzneimittel in der kleinsten angemessenen Packungsgrösse verschrieben werden, um das Risiko einer Selbstgefährdung zu vermindern.

#### **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 *Dosierung / Anwendung*).

#### **Akathisie / Psychomotorische Unruhe:**

Die Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde mit der Entwicklung von psychomotorischer Unruhe oder 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, ruhig zu sitzen oder zu stehen. Das Auftreten ist in den ersten Wochen der Behandlung am wahrscheinlichsten. Bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, kann eine Dosiserhöhung nachteilig sein.

#### **Krampfanfälle:**

Escitalopram sollte abgesetzt werden, wenn bei einem Patienten Krampfanfälle erstmals auftreten oder wenn die Häufigkeit von Krampfanfällen zunimmt (bei Patienten, bei denen bereits eine Epilepsie diagnostiziert wurde). SSRIs sollten bei Patienten mit instabiler Epilepsie nicht angewendet werden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sollten engmaschig überwacht werden.

#### **Manie:**

SSRIs sollten nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Manien/Hypomanien in der Anamnese. Die Behandlung mit SSRIs sollte beim Eintreten einer manischen Phase abgesetzt werden.

#### **Diabetes:**

Die SSRIs können bei Diabetikern die Blutzuckerwerte verändern. Die Medikation bei Diabetespatienten wie Insulin und/oder orale Antidiabetika müssen in ihrer Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

#### **Hyponatriämie:**

Eine Hyponatriämie, die bei Einnahme von SSRIs beobachtet wird und wahrscheinlich durch eine inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons bedingt ist, verschwindet üblicherweise nach Absetzen der Therapie. Offenbar sind gerade ältere Frauen besonders gefährdet, diese Nebenwirkung zu entwickeln. Vorsicht ist auch angebracht bei älteren Patienten, bei Patienten mit Zirrhose oder bei Patienten, welche gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die eine Hyponatriämie verursachen.

#### **Hämorrhagie:**

Es liegen Berichte über verlängerte Blutungszeit und/oder hämorrhagische Manifestationen (z.B. Ekchymosen, gynäkologische Hämorrhagien, gastrointestinale Blutungen und andere Haut- und Schleimhautblutungen) unter SSRI-Therapie vor. SSRI /SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe *Schwangerschaft/Stillzeit* und *Unerwünschte Wirkungen*). Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs einnehmen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme mit oralen Antikoagulantien und mit Arzneimitteln, die bekanntermassen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (z.B. Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Entzündungshemmer, Ticlopidin und Dipyridamol) sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

#### **Elektrokrampf-Therapie:**

Es sind erst wenige klinische Erfahrungen über die gleichzeitige Behandlung mit SSRIs und der Elektrokrampf-Therapie publiziert, es wird deshalb zu Vorsicht geraten.

#### **Serotonin-Syndrom:**

Die gleichzeitige Anwendung von Cipralex und anderen serotonergen Arzneimitteln, einschliesslich Migränemittel vom Triptan-Typ wie Sumatriptan, Tryptophan, MAO-Inhibitoren, Opioiden wie Tramadol und Buprenorphin, anderen Arzneimitteln gegen Depressionen innerhalb der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und trizyklische Antidepressiva können zum Serotonin-Syndrom führen (siehe *Interaktionen*). Wenn die gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen.

Die Kombination von Symptomen wie Agitation, Zittern, Myoclonus und Hyperthermie kann auf die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms hinweisen. Beim Auftreten dieser Symptome muss Cipralex und die serotoninergergen Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Therapie veranlasst werden.

#### **Hypericum:**

Zwischen SSRIs und Johanniskraut-Präparaten (*Hypericum perforatum*) können Interaktionen auftreten, welche sich in einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen äussern.

#### **Absetzsymptome / Beendigung der Behandlung:**

Beim Absetzen der Therapie mit Cipralex muss die Dosis stufenweise über eine Zeitspanne von 1-2 Wochen reduziert werden, um Absetzsymptome zu vermeiden. Auch nach Abbruch der Behandlung müssen die Patienten gut überwacht werden wegen des Risikos eines Depressionsrückfalls (mit erneutem Potential für suizidales Verhalten) oder Absetzsymptomen (siehe *Dosierung / Anwendung* und *Unerwünschte Wirkungen*).

**Koronare Herzerkrankung:**

Aufgrund der begrenzten Erfahrung in klinischen Studien bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist Vorsicht geboten.

**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 sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes berichtet.

Dies betraf überwiegend weibliche Patienten sowie Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe *Kontraindikationen, Interaktionen, Unerwünschte Wirkungen, Überdosierung und Eigenschaften / Wirkungen*).

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

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

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

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

**Engwinkelglaukom:**

SSRIs einschliesslich Escitalopram können einen Einfluss auf die Pupillengrösse haben, der in einer Mydriasis resultiert. Vor allem bei prädisponierten Patienten kann dieser mydriatische Effekt zur Verengung des Augenwinkels führen, wodurch der Augeninnendruck steigen und sich ein Engwinkelglaukom entwickeln kann. Daher ist bei Patienten mit einem Engwinkelglaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte Vorsicht geboten, wenn Escitalopram angewendet wird.

**Fertilität:**

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigt (siehe *Präklinische Daten*).

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.

**Sexuelle Funktionsstörungen**

Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRIs) / Serotonin Norepinephrin Wiederaufnahme Hemmer (SNRIs) können zu sexuellen Funktionsstörungen führen. Es wurde über Fälle von langanhaltenden Sexualfunktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz Absetzen der Medikation mit SSRIs / SNRIs persistierten.

**Alkohol:**

Ciprallex Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml enthalten 100 mg Alkohol (Ethanol 96%) pro 1 ml Lösung (entsprechend 20 Tropfen), entsprechend 11,8 % v/v.

**Natrium:**

Ciprallex Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. sie sind nahezu «natriumfrei».

Ciprallex Tropfen zum Einnehmen, Lösung 20 mg/ml enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml Lösung (entsprechend 20 Tropfen), d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

**Interaktionen**

*Pharmakodynamische Interaktionen*

*Co-Administrationen welche kontraindiziert sind:*

*Irreversible, nicht selektive MAO-Hemmer:*

Schwere Reaktionen wurden beobachtet bei Patienten, welche SSRIs gleichzeitig mit irreversiblen, nicht selektiven MAO-Hemmern eingenommen hatten und bei Patienten, welche nach Beendigung einer Therapie mit SSRIs umgehend eine Therapie mit MAO-Hemmern starteten. In einigen Fällen konnte ein hyperserotoninerger Zustand (Serotonin-Syndrom) beobachtet werden.

Die Kombination von Escitalopram mit irreversiblen, nicht-selektiven MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Eine Therapie mit Ciprallex sollte erst 14 Tage nach Abschluss einer Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Eine Behandlung mit irreversiblen, nicht-selektiven MAO-Hemmern soll erst 7 Tage nach Absetzen einer Therapie mit Ciprallex 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. Wenn eine derartige Kombination unbedingt notwendig ist, muss mit der kleinsten empfohlenen Dosis begonnen werden und der Patient klinisch sehr genau überwacht werden.

Ansonsten sollte eine Therapie mit Ciprallex frühestens 1 Tag nach Abschluss der Behandlung mit dem reversiblen, selektiven MAO-A-Hemmer Moclobemid begonnen 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 die Kombination unbedingt notwendig ist, sollte eine möglichst geringe Dosis verabreicht und der Patient klinisch sehr genau überwacht werden.

*Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin):*

Wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms sollte keine Kombination von Ciprallex mit Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer) erfolgen. Die gleichzeitige Verabreichung von racemischem Citalopram mit Selegilin (bis zu 10 mg täglich) zeigte keine klinisch relevanten Interaktionen. Es liegen keine Langzeiterfahrungen über die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram und Selegilin bei Parkinson-Patienten vor.

**Pimozid:**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid an Personen, welche während 11 Tagen mit 40 mg racemischem Citalopram pro Tag behandelt wurden, führte zu einem Anstieg der AUC und Cmax von Pimozid; dieser Anstieg wurde nicht durchgehend beobachtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Pimozid und Citalopram wurde eine mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls um ca. 10 msec beobachtet. Da die Interaktion bereits bei einer niedrigen Dosierung von Pimozid beobachtet wurde, ist die gleichzeitige Verabreichung von Escitalopram und Pimozid kontraindiziert.

**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. Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalaria-Mittel,

insbesondere Halofantrin) sowie bestimmten Antihistaminika (Mizolastin) kontraindiziert.

**Co-Administrationen bei welchen Vorsicht angezeigt ist:**

**Serotoninerge Substanzen:**

Die gleichzeitige Gabe von Substanzen, einschliesslich Opioiden wie Tramadol und Buprenorphin, Sumatriptan und anderen Triptanen kann zu einer Verstärkung der 5-HT-assoziierten Wirkungen führen. Bei gleichzeitiger Einnahme von CipraleX und serotoninerger Substanzen ist deshalb Vorsicht geboten, da das Risiko eines Serotonin-Syndroms, einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe auch *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

**Substanzen, welche die Krampfschwelle herabsetzen:**

SSRIs können die Krampfschwelle herabsetzen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, welche ebenfalls die Krampfschwelle herabsetzen können, ist Vorsicht geboten.

**Lithium, Tryptophan:**

Bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs mit Lithium oder Tryptophan konnte eine Wirkungsverstärkung beobachtet werden. Die gleichzeitige Einnahme hat deshalb mit Vorsicht zu erfolgen.

**Hypericum:**

Zwischen SSRIs und Johanniskraut-Präparaten (*Hypericum perforatum*) können Interaktionen auftreten, welche sich in einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen äussern.

**Hämorrhagie:**

Bei gleichzeitiger Einnahme von SSRIs mit Antikoagulantien kann die Blutgerinnung beeinträchtigt sein. Bei Patienten, welche Antikoagulantien einnehmen, müssen zu Beginn und nach Beendigung einer Therapie mit CipraleX die Koagulationsparameter überwacht werden.

**Alkohol:**

Eine Studie mit 12 Probanden zeigte, dass eine geringe Menge Alkohol (Einzeldosis) weder zu pharmakokinetischen noch zu pharmakodynamischen Interaktionen mit racemischem Citalopram führte.

**Pharmakokinetische Interaktionen**

**Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Escitalopram:**

Der Metabolismus von Escitalopram wird hauptsächlich durch CYP2C19 vermittelt. CYP3A4 und CYP2D6 sind ebenfalls beteiligt, jedoch in geringerem Ausmass. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint teilweise durch CYP2D6 katalysiert zu werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, welche CYP2C19 hemmen, können die Plasmaspiegel von Escitalopram erhöht sein. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe mit beispielsweise Omeprazol. Eine Reduktion der Escitalopram-Dosis kann notwendig sein.

**Cimetidin:**

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram und Cimetidin (ein mässig starker allgemeiner Enzymhemmer) führte zu einer mässigen Erhöhung (ca. 70%) der Plasmakonzentrationen von Escitalopram. Vorsicht ist deshalb geboten im oberen Dosierungsbereich von Escitalopram bei gleichzeitiger Gabe mit Cimetidin. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

**Ritonavir, Ketoconazol:**

Die Pharmakokinetik von Escitalopram wird durch die gleichzeitige Gabe von Ritonavir (CYP3A4-Hemmer) oder Ketoconazol (starker CYP3A4-Hemmer) z.T. statistisch signifikant verändert (z.B.  $CI_{Escitalopram}$  wird statistisch signifikant tiefer bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch unklar.

**Wirkung von Escitalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

Escitalopram ist ein Inhibitor von CYP2D6. Vorsicht ist deshalb angebracht bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und über einen schmalen therapeutischen Index verfügen, wie Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzversagen eingesetzt). Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Gabe von Escitalopram mit Metoprolol oder mit Desipramin führte in beiden Fällen zu einer Verdoppelung der Plasmaspiegel der beiden CYP2D6 Substrate.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Escitalopram ein schwacher Inhibitor von CYP2C19 ist. Vorsicht ist deshalb geboten bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden.

**Verschiedene:**

Pharmakokinetische Interaktionsstudien mit racemischem Citalopram haben gezeigt, dass keine klinisch relevanten Interaktionen auftreten mit Carbamazepin, Triazolam (beide sind CYP3A4 Substrate), Theophyllin (CYP1A2 Substrat), Warfarin (CYP3A4- und CYP2C9 Substrat), Levomepromazin (CYP2D6-Inhibitor), Lithium und Digoxin.

Aufgrund vereinzelter Spontanmeldungen (Post Marketing Surveillance) über mögliche Interaktionen zwischen Warfarin und Escitalopram sollten Patienten unter Antikoagulantien zu Beginn einer Behandlung mit Escitalopram enger überwacht werden.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung bei Schwangeren.

In tierexperimentellen Studien fand sich eine Reproduktionstoxizität (nähere Angaben unter dem Kapitel «Präklinische Daten»).

Während der Schwangerschaft darf das Medikament nicht verabreicht werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

Neugeborene sollten beobachtet werden, wenn die Mutter bis in die spätere Schwangerschaft, vor allem im dritten Trimester, Escitalopram eingenommen hat.

Wenn Escitalopram bis kurz vor der Geburt oder bis zur Geburt eingenommen wurde, können beim Neugeborenen folgende Absetzsymptome auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Temperaturschwankungen, Essstörungen, Erbrechen, Hypoglykämie, Tremor, abnormaler Muskeltonus, Hyperreflexie, Überspanntheit, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome können Absetzsymptome oder Anzeichen von übermässiger serotonerger Aktivität sein. Die Komplikationen treten in den meisten Fällen sofort oder bald (innerhalb von 24 Stunden) nach der Geburt auf.

In einer Epidemiologiestudie wurde die Anwendung von SSRIs nach den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für eine persistente pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) in Zusammenhang gebracht.

Dabei belief sich der Meldung zufolge das absolute Risiko bei den Frauen, welche SSRIs in der Spätphase der Schwangerschaft einnahmen, auf ungefähr 6 bis 12 Fälle pro 1000 Frauen im Vergleich zu 1 bis 2 Fällen pro 1000 Frauen in der allgemeinen Bevölkerung. Zurzeit liegen keine erhärteten Daten bezüglich des Risikos für PPHN nach Einnahme von SSRIs in der Schwangerschaft vor; dies ist die erste Studie, welche das potentielle Risiko untersucht hat. Die Studie umfasste jedoch nicht genügend Fälle von Einnahme einzelner SSRIs um festzustellen, ob alle SSRIs das gleiche Risiko für PPHN darstellen.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRIs/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen* und *Unerwünschte Wirkungen*).

**Stillzeit**

Kontrollierte Studien an stillenden Frauen liegen nicht vor. Es wird angenommen, dass Escitalopram in die Muttermilch übertritt.

Falls eine Behandlung mit Ciprallex notwendig ist, soll abgestellt werden.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Escitalopram beeinträchtigt die intellektuelle Funktion und psychomotorische Leistung nicht. Trotzdem ist wie bei anderen psychoaktiven Arzneimitteln beim Lenken von Motorfahrzeugen und dem Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Unerwünschte Wirkungen treten meist in der ersten und zweiten Therapiewoche auf. Intensität und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen nehmen üblicherweise im Laufe der Behandlung ab und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch der Therapie.

Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere plötzliches Absetzen) kann zu Absetzsymptomen führen. Die vorhandenen präklinischen und klinischen Daten lassen jedoch darauf schliessen, dass SSRIs keine Abhängigkeit verursachen.

Die am häufigsten berichteten Reaktionen sind 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, Kopfschmerz, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen.

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 *Dosierung / Anwendung*).

Unerwünschte Wirkungen bei einer Behandlung mit Escitalopram sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet dargestellt. Unerwünschte Wirkungen, die in doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien unter Escitalopram häufiger auftraten als unter Placebo sind mit Häufigkeitsangaben aufgeführt. Für Spontanmeldungen nach Markteinführung (Postmarketing Daten) können keine Häufigkeiten berechnet werden. Folglich werden diese unerwünschten Wirkungen mit *Häufigkeit nicht bekannt* aufgeführt.

«sehr häufig» ( $\geq 1/10$ )

«häufig» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

«gelegentlich» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

«selten» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ )

«sehr selten» ( $< 1/10'000$ )

#### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:**

- Häufigkeit nicht bekannt: Thrombozytopenie

#### **Erkrankungen des Immunsystems:**

- selten: anaphylaktische Reaktionen

#### **Endokrine Erkrankungen:**

- Häufigkeit nicht bekannt: gestörte ADH-Sekretion, Hyperprolaktinämie\*

\* Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRIs/SNRIs berichtet.

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

- häufig: verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
- gelegentlich: Gewichtsabnahme
- Häufigkeit nicht bekannt: Hyponatriämie, Anorexie<sup>1</sup>

#### **Psychiatrische Erkrankungen:**

- häufig: Angst, Unruhe, anormale Träume, Libidoverminderung, weibliche Anorgasmie
- gelegentlich: nächtliches Zähneknirschen, Agitation, Nervosität, Panikattacken, Konfusion
- selten: Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen
- Häufigkeit nicht bekannt: Manie, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten<sup>2</sup>

#### **Erkrankungen des Nervensystems:**

- häufig: Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Zittern
- gelegentlich: Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Synkope
- selten: Serotonin-Syndrom
- Häufigkeit nicht bekannt: Dyskinesien, Bewegungsstörungen, epileptische Anfälle, psychomotorische Unruhe / Akathisie<sup>1</sup>

#### **Augenerkrankungen:**

- gelegentlich: Mydriasis, Sehstörungen

#### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:**

- gelegentlich: Tinnitus

#### **Herzerkrankungen:**

- gelegentlich: Tachykardie
- selten: Bradykardie
- Häufigkeit nicht bekannt: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

Seit der Markteinführung wurden Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Arrhythmien, einschliesslich sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes, berichtet. Dies betraf überwiegend weibliche Patienten sowie Patienten mit Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe *Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen, Überdosierung, Eigenschaften / Wirkungen*).

#### **Gefässerkrankungen:**

- Häufigkeit nicht bekannt: orthostatische Hypotension

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:**

- häufig: Sinusitis, Gähnen
- gelegentlich: Nasenbluten

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

- sehr häufig: Nausea (15%)
- häufig: Durchfall, Verstopfung, Erbrechen, Mundtrockenheit

- gelegentlich: gastrointestinale Blutungen (einschliesslich rektale Blutungen)

**Leber- und Gallenerkrankungen:**

- Häufigkeit nicht bekannt: Hepatitis, abnormale Leberfunktionstests

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:**

- häufig: vermehrtes Schwitzen
- gelegentlich: Urtikaria, Haarausfall, Ausschlag, Juckreiz
- Häufigkeit nicht bekannt: Ekchymose, Angioödem

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:**

- häufig: Arthralgie, Myalgie
- Häufigkeit nicht bekannt: Rhabdomyolyse

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege:**

- Häufigkeit nicht bekannt: Urinretention

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:**

- häufig: Ejakulationsstörungen, Impotenz
- gelegentlich: Metrorrhagie, Menorrhagie
- Häufigkeit nicht bekannt: Galaktorrhoe, Priapismus, postpartale Hämorrhagie\*

\* Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen* und *Schwangerschaft/Stillzeit*).

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

- häufig: Müdigkeit, Fieber
- gelegentlich: Ödeme

<sup>1</sup>: Diese unerwünschten Wirkungen gelten für die Arzneimittelklasse der SSRIs.

<sup>2</sup>: Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Escitalopram oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

**Klasseneffekt**

In epidemiologischen Studien, welche hauptsächlich bei Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter durchgeführt wurden, zeigte sich unter der Einnahme von SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und TCAs (trizyklische Antidepressiva) ein erhöhtes Risiko von Knochenfrakturen. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

**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 ausschliesslich mit Escitalopram mit tödlichem Ausgang 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.

**Anzeichen und Symptome**

Symptome, die nach einer Überdosierung von Escitalopram berichtet wurden, sind hauptsächlich solche, die das zentrale Nervensystem betreffen (von Schwindel, Tremor und Agitiertheit bis zu seltenen Fällen eines Serotonin-Syndroms, Krämpfen und Koma), das gastrointestinale System (Übelkeit / Erbrechen) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotonie, Tachykardie, Verlängerung des QT-Intervalls und Arrhythmie) sowie den Elektrolyt-Haushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie).

**Massnahmen**

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Luftwege sollten freigehalten werden, auf eine ausreichende Sauerstoffzufuhr und Atmung ist zu achten. 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 der Herzfunktion mittels EKG-Monitoring und der 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.

**Eigenschaften/Wirkungen**

**ATC-Code**

N06AB10

**Wirkungsmechanismus**

Escitalopram ist ein selektiver Wiederaufnahmehemmer von Serotonin (5-HT). Es hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, DA D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren, sowie alpha<sub>1</sub>-, alpha<sub>2</sub>-, beta-Adrenorezeptoren, Histamin H<sub>1</sub>-Rezeptoren, cholinergen Rezeptoren vom Muskarin-Typ, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren.

Die Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme ist wahrscheinlich der einzige Wirkmechanismus, der die pharmakologischen und klinischen Effekte von Escitalopram erklärt.

Escitalopram hat eine hohe Affinität zur primären Bindungsstelle und einen regulierenden allosterischen Effekt auf den Serotonin Transporter.

Escitalopram ist das S-Enantiomer des Razemates (Citalopram) und dasjenige Enantiomer, welchem die therapeutische Wirksamkeit zugesprochen wird. Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass das R-Enantiomer nicht inaktiv ist, sondern der Serotonin-Anreicherung und den daraus folgenden pharmakologischen Eigenschaften des S-Enantiomers entgegenwirkt.

**Pharmakodynamik**

Siehe *Wirkungsmechanismus*.

**Klinische Wirksamkeit**

**Wirksamkeit bei Depressionen:**

In doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien zeigte Escitalopram im Vergleich zu Placebo ab der 2. Therapiewoche eine signifikant schnellere Abnahme der Punktezahl auf der MADRS Skala (Montgomery & Asberg Depression Rating Scale). Die Globalbeurteilung nach CGI-I (Clinical Global Impression –

Improvement Items) zeigte bereits nach der ersten Therapiewoche unter Escitalopram einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. Diese schnellen Veränderungen konnten mit racemischem Citalopram in diesen Studien nicht gezeigt werden.

#### **Wirksamkeit bei Angstsymptomen assoziiert mit Depressionen:**

In doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Escitalopram zu einer stärkeren Abnahme der Punktezahl auf der MADRS Angst-Beurteilungsskala (innere Spannung, Schlafstörungen) führte als Placebo. Die Resultate einer weiteren doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten die überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Placebo auf der Hamilton-Angst-Skala (HAMA) und auf der Hamilton-Depression-Skala (HAMD).

Escitalopram zeigt keinen klinisch signifikanten Einfluss auf Vitalfunktionen, EKG oder Laborparameter bei Probanden und Patienten.

#### **Wirksamkeit bei sozialen Phobien:**

Bei Patienten mit sozialen Phobien (in drei von drei Studien) war Escitalopram sowohl nach Kurzzeit- (8 bis 12 Wochen) wie auch nach Langzeitbehandlung (bis zu 9 Monaten) wirksam.

#### **Wirksamkeit bei generalisierten Angststörungen:**

Escitalopram 10 und 20 mg/Tag war wirksam in vier von vier Placebo-kontrollierten Studien. 5 mg war nicht wirksam.

Die gepoolten Daten von drei Studien mit ähnlichem Design an insgesamt 421 Escitalopram- bzw. 419 Placebo-behandelten Patienten ergab eine Remission von 47.5% (Escitalopram) bzw. 28.9% (Placebo) und eine Remission von 37.1% (Escitalopram) bzw. 20.8% (Placebo). Eine anhaltende Wirkung wurde nach einer Woche beobachtet.

Escitalopram 20 mg/Tag reduzierte das Rückfallrisiko signifikant in einer 24 bis 76 Wochen dauernden Studie bei 375 Patienten, die in einer offenen 12 Wochen dauernden initialen Phase auf die Therapie angesprochen hatten.

#### **Wirksamkeit bei Panik-Erkrankungen:**

Die Wirksamkeit von Escitalopram wurde in einer 10 Wochen dauernden Placebo-kontrollierten Studie mit flexibler Dosierung von Escitalopram 5-20 mg pro Tag und dem racemischen Citalopram 10-40 mg pro Tag belegt.

Die Studie zeigte eine überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Placebo in Messungen der Häufigkeit der Panikattacken, des Schweregrades, der Dauer und der Begleitsymptome der Panik-Erkrankung.

#### **Wirksamkeit bei Zwangsstörungen:**

In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie führte Escitalopram 20 mg/Tag im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen zu einer stärkeren Reduktion der Punktezahl bei folgenden Skalen: Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) Gesamtscore (durchschnittl. Unterschied: 3.21 Punkte), Y-BOCS Subskalen Zwangsvorstellungen / Rituale und NIMH-OCS (National Institute of Mental Health Obsessive Compulsive Scale) Gesamt-Score. Escitalopram 10 mg/Tag unterschied sich auf der Y-BOCS Gesamtscore nach 12 Wochen numerisch von Placebo (durchschnittl. Unterschied: 1,97 Punkte), nicht aber statistisch signifikant ( $p = 0,052$ ).

Nach 24 Wochen waren beide Dosen, also sowohl 10 mg (durchschnittl. Unterschied: 2,56 Punkte) als auch 20 mg (durchschnittl. Unterschied: 3,55 Punkte) Escitalopram/Tag, gegenüber Placebo in den statistischen Analysen überlegen (gemessen anhand des Primärparameters Y-BOCS Gesamtscore sowie in den Y-BOCS Subskalen Zwangsvorstellungen / Rituale und NIMH-OCS Gesamt-Score).

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Anteil der Patienten (in %) aus der oben beschriebenen Studie (auch für mitgeführte aktive Kontrolle) mit einer Response oder einer Remission (Placebo, Paroxetin sowie Escitalopram) nach 24 Wochen:

<i>Kriterien</i>	<i>Placebo</i>	<i>Paroxetin</i>	<i>Escitalopram</i>	
	<i>(n=113)</i>	<i>40mg/Tag</i> <i>(n=116)</i>	<i>10mg/Tag</i> <i>(n=112)</i>	<i>20mg/Tag</i> <i>(n=114)</i>
<b>Responders</b>				
<i>Y-BOCS <math>\geq 25\%</math> Reduction (vordefiniert)</i>	50,4	67,2*	63,4	70,2**
<i>Y-BOCS <math>\geq 30\%</math> Reduction (vordefiniert)</i>	44,2	60,3*	59,8*	62,3*
<i>Y-BOCS <math>\geq 35\%</math> Reduction (vordefiniert)</i>	38,1	53,4*	54,5*	55,3*
<i>CGI-I <math>\leq 2</math> (vordefiniert)</i>	38,1	57,8**	58,0**	56,1**
<b>Remission</b>				
<i>Y-BOCS <math>\leq 10</math> (vordefiniert)</i>	27,4	37,9	36,6	42,1*
<i>CGI-S <math>\leq 2</math> (vordefiniert)</i>	26,5	31,9	41,1*	38,6
<i>CGI-S = 1</i>	8,8	17,2	17,0	15,8

Statistisch signifikant überlegen vs. Placebo: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Escitalopram (10 und 20 mg/Tag) erwies sich als wirksam in der Rückfallprävention bei Patienten in einer 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse zeigte eine statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Placebo in Bezug auf die Zeit bis zum Rückfall in die Zwangsstörung; der Anteil an Patienten mit einem Rückfall war statistisch signifikant höher in der Placebo-Gruppe (52%) als in der Escitalopram-Gruppe (23%). Die beobachtete Wirksamkeit sowohl in der 10 mg-Gruppe (10% Rückfälle mit Escitalopram, bzw. 35% mit Placebo) als auch in der 20 mg-Gruppe (26% Rückfälle mit Escitalopram, bzw. 54% mit Placebo) war statistisch signifikant,  $p = 0,014$  respektive  $p < 0,001$ .

In den Studien zu Zwangsstörungen wurde eine günstige Wirkung von Escitalopram auf einzelne Aspekte der Lebensqualität (SF-36 und Sheehan Disability Scale) beobachtet, wobei die Effekte unter 10 mg geringer ausfielen

Patienten mit Tic-Störungen (einschliesslich Tourette-Syndrom) wurden in beiden Studien nicht untersucht (Ausschlusskriterium).

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 *Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen, Unerwünschte Wirkungen und Überdosierung*).

#### **Pharmakokinetik**

##### **Absorption**



Escitalopram wird nach oraler Verabreichung fast vollständig resorbiert. Die gleichzeitige Nahrungseinnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption. Maximale Plasmaspiegel werden bei mehrfacher Verabreichung innert 4 Stunden erreicht.

Ciprallex Tropfen zum Einnehmen, Lösung sind bioäquivalent mit Ciprallex Filmtabletten.

Die Pharmakokinetik ist linear. Steady-state-Plasmaspiegel werden innert etwa 1 Woche erreicht. Bei täglichen Dosen von 10 mg wird eine mittlere Steady-state-Konzentration von 50 nmol/l (Bereich 20-125 nmol/l) erreicht.

#### **Distribution**

Das Verteilungsvolumen beträgt nach oraler Verabreichung 12-26 l/kg. Ausgehend von Citalopram-Daten wird erwartet, dass die Plasmaproteinbindung von Escitalopram und seinen Hauptmetaboliten unter 80% liegt.

#### **Metabolismus**

Escitalopram wird zu Desmethylescitalopram und Didesmethylescitalopram metabolisiert. Beide Metaboliten sind pharmakologisch aktiv. Alternativ kann auch Escitalopram-N-Oxid gebildet werden. Escitalopram wie auch seine Metaboliten werden teilweise als Glucuronide ausgeschieden. Im Plasma wird vor allem unverändertes Escitalopram gefunden. Nach Mehrfachdosierungen findet man 28-31% resp. <5% der Escitalopram-Konzentration als Desmethylescitalopram resp. Didesmethylescitalopram. Die Biotransformation von Escitalopram zum desmethylierten Metaboliten erfolgt vorwiegend durch CYP2C19, möglicherweise sind auch die Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt.

#### **Elimination**

Die Eliminations-Halbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) nach Mehrfachdosierung beträgt etwa 30 Stunden, die orale Plasmaclearance ( $Cl_{oral}$ ) etwa 0,6 l/min.

Es wird vermutet, dass Escitalopram und seine Hauptmetaboliten - wie das racemische Citalopram - über Leber (metabolisch) und Nieren ausgeschieden werden, der grösste Teil der Dosis erscheint als Metaboliten im Urin. Die hepatische Clearance basiert zur Hauptsache auf dem P450-Enzymsystem.

#### **Kinetik spezieller Patientengruppen**

##### **Leberfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit leicht bis mittelmässig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh Kriterien A und B) war die Halbwertszeit etwa verdoppelt und die AUC etwa 60% höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe *Dosierung / Anwendung*).

##### **Nierenfunktionsstörungen**

Die Sicherheit von Escitalopram bei Niereninsuffizienz ist aufgrund ungenügender Erfahrungen nicht belegt. Bei Untersuchungen mit racemischem Citalopram wurden bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ( $Cl_{cr}$  10-53 ml/min) eine längere Halbwertszeit und ein leichtes Ansteigen des Plasmaspiegels gemessen. Die Plasmakonzentrationen der Metaboliten wurden nicht gemessen, sie sind möglicherweise erhöht.

##### **Ältere Patienten (> 65 Jahre)**

Bei älteren Patienten (>65 Jahre) sind aufgrund einer verminderten Metabolisierungsrate längere Halbwertszeiten und niedrigere Clearancewerte festgestellt worden. Die systemische Exposition ist bei älteren Patienten etwa 50% grösser als bei gesunden Freiwilligen.

##### **Genetische Polymorphismen**

Bei schlechten Metabolisierern bezüglich CYP2C19 wurden doppelt so hohe Plasmaspiegel von Escitalopram gemessen wie bei guten Metabolisierern. Bei schlechten Metabolisierern bezüglich CYP2D6 wurden keine signifikanten Veränderungen der Plasmaspiegel gemessen.

#### **Präklinische Daten**

##### **Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Verabreichung)**

Nach einigen Behandlungswochen mit sehr hohen (toxischen) Dosen von Escitalopram und Citalopram konnten bei Ratten kardiale Effekte beobachtet werden. Ein Korrelat zur Klinik wurde bisher nicht gefunden.

Nach Langzeitbehandlung mit Citalopram und Escitalopram wurde in einigen Geweben wie Lunge, Epididymis und Leber bei Ratten ein erhöhter Gehalt an Phospholipiden gemessen. Die Befunde in den Nebenhoden und der Leber traten bei Dosen ähnlich der klinischen Anwendung auf. Nach Einstellung der Behandlung war der Effekt reversibel. Die Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) bei Tieren konnte in Zusammenhang mit vielen kationischen amphiphilen Arzneimitteln beobachtet werden. Es ist nicht bekannt, ob dies eine signifikante Relevanz für den Menschen hat.

##### **Mutagenität und Karzinogenität**

Es liegen keine aktuellen Daten zu Mutagenese und Karzinogenese für Escitalopram vor.

##### **Reproduktionstoxizität**

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex führt, sowie zu einer Reduktion an Implantationen, beschädigten Samenkanälchen und zu abnormen Spermien.

Es liegen im Zusammenhang mit diesem Aspekt keine tierexperimentellen Daten für Escitalopram vor.

In Embryotoxizitätsstudien an Ratten wurden toxische Wirkungen (vermindertes fötales Gewicht und reversible Verzögerung der Verknöcherung) festgestellt, allerdings bei höheren AUC-Werten als sie in der klinischen Anwendung erreicht werden. Die Missbildungsrate war nicht erhöht. Peri- und postnatale Studien zeigten eine erniedrigte Überlebensrate in der Laktationsperiode bei höheren AUC-Werten als sie in der klinischen Anwendung erreicht werden.

#### **Sonstige Hinweise**

##### **Inkompatibilitäten**

Die Tropfen dürfen nur mit Wasser, Orangensaft oder Apfelsaft gemischt werden. Da keine weiteren Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, dürfen Ciprallex Tropfen zum Einnehmen, Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

##### **Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

##### **Haltbarkeit nach Anbruch**

Nach Anbruch sind die 20 mg/ml – Ciprallex Tropfen zum Einnehmen, Lösung 8 Wochen haltbar.

##### **Besondere Lagerungshinweise**

Filmtabletten, und Tropfen zum Einnehmen, Lösung: In der Originalverpackung und nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

#### **Zulassungsnummer**

Filmtabletten: 55961 (Swissmedic)

Tropfen zum Einnehmen, Lösung: 56366 (Swissmedic)

#### **Zulassungsinhaber**

Lundbeck (Schweiz) AG, Opfikon

#### **Stand der Information**

Mai 2023

13102023FI

9708 / 19.10.2023

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
<b>CIPRALEX Filmtabletten 10 mg</b> N06AB10 Escitalopram	Lundbeck (Schweiz) AG Blister 28 Stk	36.55	<b>B</b> SL: erhöhter Selbstbehalt: 40%
<b>CIPRALEX Filmtabletten 20 mg</b> N06AB10 Escitalopram	Lundbeck (Schweiz) AG Blister 98 Stk	150.90	<b>B</b> SL: erhöhter Selbstbehalt: 40%
<b>CIPRALEX Tropfen 20 mg/ml</b> N06AB10 Escitalopram	Lundbeck (Schweiz) AG Flasche 15 ml	43.60	<b>B</b> SL: erhöhter Selbstbehalt: 40%