1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIPRALEX® 10 mg Filmtabletten
CIPRALEX® 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cipralex® 10 mg:
Jede Tablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat)

Cipralex® 20 mg:
Jede Tablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Cipralex® 10 mg:
Ovale, weiße Filmtablette (8 × 5,5 mm) mit Bruchrille, markiert mit „E“ auf der einen und „L“ auf der anderen Seite der Bruchrille, auf einer Seite der Tablette.

Cipralex® 20 mg:
Ovale, weiße Filmtablette (11,5 × 7 mm) mit Bruchrille, markiert mit „E“ auf der einen und „N“ auf der anderen Seite der Bruchrille, auf einer Seite der Tablette.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.
Behandlung von sozialer Angststörung (sozialer Phobie).
Behandlung von generalisierter Angststörung.
Behandlung von Zwangsstörung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Sicherheit von Tagesdosen über 20 mg wurde nicht gezeigt.

Episoden einer Major Depression
Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Die Dosis zu Behandlungsbeginn beträgt 5 mg einmal täglich. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).
Die Wirksamkeit von Cipralex® bei sozialer Angststörung wurde bei älteren Patienten nicht untersucht.

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

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

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

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

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung
Ein plötzlicher Abbruch der Therapie sollte vermieden werden. Beim Absetzen der Behandlung mit Escitalopram sollte die Dosis über mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise erniedrigt werden, um das Risiko von Absetzsymptomen zu verringern (siehe Abschnitt 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 ursprüngliche Dosierung erneut zu verordnen. Anschließend kann der Arzt fortfahren, die Dosierung zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

[Für die unterschiedlichen Dosierungen stehen entsprechende Tablettenstärken zur Verfügung.]

Art der Anwendung

Cipralex® 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.

Gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms (mit Agitiertheit, Tremor, 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 des Auftretens eines Serotonin-Syndroms (siehe Abschnitt 4.5).

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

Escitalopram ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für die Arzneimittelklasse der SSRIs ([Selektiver Serotoninrückaufnahme-Inhibitor] selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer).

Pädiatrische Patienten
Cipralex® sollte nicht zur Behandlung pädiatrischer Patienten angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet, als bei pädiatrischen Patienten, 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 pädiatrischen Patienten in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

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

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

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

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

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Cipralex® verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von 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.

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 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.

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/SRNI 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 Antikoagulantien und mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (dies sind z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva (TZA), Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Ticlopidin und Dipyridamol) sowie bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

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

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

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

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung
Wenn die Behandlung beendet wird, sind Absetzsymptome häufig, insbesondere bei einem plötzlichen Abbruch der Therapie (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der Behandlung bei etwa 25 % der Patienten auf, die mit Escitalopram behandelt wurden, und bei 15 % der Patienten, die Placebo erhielten.

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

telschwer, bei einigen Patienten können sie aber auch mit starker Intensität auftreten. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach der Beendigung der Behandlung auf, es gab aber auch sehr seltene Berichte von solchen Symptomen bei Patienten, die versehentlich eine Dosis ausgelassen hatten.

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

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

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

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

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

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

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

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

Engwinkelglaukom
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 steigt 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.

Cipralex enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

Irreversible nicht selektive MAO-Hemmer
Bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit einem nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhielten und bei Patienten, die erst vor kurzem einen SSRI abgesetzt und mit einem solchen MAO-Hemmer begonnen haben, wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). In einigen Fällen entwickelten die Patienten ein Serotonin-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

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

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:

Serotonerge Arzneimittel
Eine gleichzeitige Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln z. B. Opioiden (einschließlich Tramadol) und Triptanen (einschließlich Sumatriptan) kann 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 Wirkungsverstärkungen nach gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und Lithium oder Tryptophan vor, daher sollen SSRIs zusammen mit diesen Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Alkohol
Zwischen Escitalopram und Alkohol sind weder pharmakodynamische noch pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten. Dennoch ist, wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln, die Kombination mit Alkohol nicht ratsam.

Arzneimittel, die Hypokaliämie/Hypomagnesiämie verursachen
Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die eine 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 gesteuert. Auch CYP3A4 und CYP2D6 tragen vermutlich, allerdings in einem geringeren Umfang, zur Metabolisierung bei. Der Metabolismus des Hauptmetaboliten S-DCT (demethyliertes Escitalopram) scheint teilweise über CYP2D6 katalysiert zu werden.

Die Kombination von Escitalopram mit einmal täglich 30 mg Omeprazol (ein CYP2C19-Inhibitor) führte zu einer mäßigen Erhöhung (ca. 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 einer gleichzeitigen Verwendung mit CYP2C19-Hemmern (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Eine Reduzierung der Dosis von Escitalopram kann aufgrund der Überwachung von Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung erforderlich 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 gemeinsam mit Arzneimitteln gegeben wird, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden und die eine geringe therapeutische Breite haben, wie Flecainid, Propafenon und Metoprolol (wenn bei Herzinsuffizienz eingesetzt) oder einige ZNS-wirksame Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, z. B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Eine Dosisanpassung kann angeraten sein.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Escitalopram liegen nur begrenzte klinische Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cipralex® sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko.

Neugeborene, deren Mütter Cipralex® bis in spätere Stadien der Schwangerschaft, insbesondere bis ins dritte Trimenon, angewendet haben, sollten beobachtet werden. Plötzliches Absetzen sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter in späteren Stadien der Schwangerschaft mit SSRIs/SNRIs behandelt wurde: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Überspanntheit, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten sowohl auf serotonerge Wirkungen als auch auf Entzugssymptome zurückzuführen sein. In den meisten Fällen setzen die Komplikationen unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRIs in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1.000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN 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 beim Menschen wurde bislang 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 potentielle Risiko hingewiesen werden, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die für SSRIs bekannt sind und, entweder aus placebo-kontrollierten klinischen Studien oder spontanen Berichten nach der Markteinführung, auch für Escitalopram berichtet wurden, sind im Folgenden nach Organklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

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

Siehe Tabelle auf Seite 5

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 SSRIs und TCAs behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung
Das Absetzen von SSRIs/SNRIs (insbesondere plötzliches Absetzen) führt im Allgemeinen zu Absetzsymptomen. Schwindelgefühl, sensorische Störungen (inklusive Parästhesien und stromschlag-ähnlicher Empfindungen), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerz, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen.
Im Allgemeinen sind diese Ereignisse leicht bis mittelschwer und vorübergehend, bei einigen Patienten können sie aber auch stark und/oder länger auftreten. Daher ist es ratsam, dass die Beendigung der Escitalopram-Therapie ausschleichend erfolgt, wenn die Behandlung nicht mehr erforderlich ist (siehe Abschnitt 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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des 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	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen
	nicht bekannt	Manie, suizidale Gedanken, 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 Hypotension
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 rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	nicht bekannt	Hepatitis, Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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, postpartale Hämorrhagie[3] Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Ödeme

[1] Diese Nebenwirkungen wurden für die Arzneimittelklasse der SSRIs berichtet.

[2] Fälle von suizidalen Gedanken oder 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).

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Zur Überdosierung mit Escitalopram gibt es nur wenige klinische Daten und viele dieser Fälle beinhalten gleichzeitige Überdosierungen anderer Arzneimittel. In der Mehrzahl der Fälle wurden leichte oder gar keine Symptome berichtet. Von Überdosierungen 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.

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 von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen unterstützenden symptomorientierten Maßnahmen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer
ATC-Code: N06AB10

Wirkungsmechanismus

Escitalopram ist ein selektiver Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahme-Hemmer mit hoher Affinität zur primären Bindungsstelle. Es bindet auch an einer allosterischen Bindungsstelle des Serotonintransporters, allerdings mit einer 1000-fach geringeren Affinität.

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
In einer doppelblinden, 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, placebokontrollierten Kurzzeitstudien (8 Wochen) zeigte sich Escitalopram in der Akutbehandlung von Episoden der Major Depression wirksam. In einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention wurden 274 Patienten, die während einer initialen open-label Behandlungsphase über 8 Wochen auf 10 oder 20 mg Escitalopram/Tag angesprochen hatten, zur Weiterbehandlung bis zu 36 Wochen mit Escitalopram in gleicher Dosierung oder mit Placebo, randomisiert. In dieser Studie verzeichneten die Patienten, die weiterhin Escitalopram erhielten, in den folgenden 36 Wochen eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rückfall, verglichen mit denen, die Placebo erhielten.

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

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

Gepoolte Daten aus drei Studien mit ähnlichem Studiendesign, in denen 421 Patienten unter Escitalopram und 419 Patienten unter Placebo zusammengefasst wurden, ergaben einen Response bei 47,5 % der Patienten unter Escitalopram und 28,9 % der Patienten unter Placebo sowie eine Remission bei 37,1 % der Patienten unter Escitalopram und 20,8 % der Patienten unter Placebo. Eine anhaltende Wirkung wurde ab der ersten Woche beobachtet.

Die Langzeitwirksamkeit von 20 mg/Tag Escitalopram wurde in einer 24- bis 76-wöchigen, randomisierten Studie zur Langzeitwirksamkeit an 373 Patienten gezeigt, die in der 12-wöchigen, initialen, open-label Behandlungsphase auf die Behandlung angesprochen hatten.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Resorption erfolgt nahezu vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (der Mittelwert der Zeit bis zum Auftreten der maximalen Plasmakonzentration (mittlere T_{max}) beträgt 4 Stunden nach Mehrfachgabe). Wie beim racemischen Citalopram ist die absolute Bioverfügbarkeit auch für Escitalopram mit nahezu 80 % zu erwarten.

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

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

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{½\beta}$) 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. Durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen von 50 nmol/l (Bereich 20 bis 125 nmol/l) werden bei einer täglichen Dosis von 10 mg erreicht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Escitalopram wird von älteren Patienten anscheinend langsamer eliminiert als von jüngeren Patienten. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Probanden um 50 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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 Änderung der Plasmakonzentration festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In vergleichenden Toxizitätsstudien an Ratten verursachten Escitalopram und Citalopram 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 bei klinischer Anwendung, während die AUC-Werte für Escitalopram nur 3 – 4mal so hoch waren, wie bei klinischer Anwendung. Für Citalopram waren die AUC-Werte für das S-Enantiomer 6 – 7mal höher als die Exposition bei klinischer Anwendung. Die Befunde stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem überhöhten Einfluss auf biogene Amine, d. h. sie sind sekundär zu den primären pharmakologischen Wirkungen und führen zu hämodynamischen Effekten (Verringerung des koronaren Blutflusses) und Ischämie. Jedoch ist der genaue Mechanismus für die 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 aufweisen.

In einigen Geweben von Ratten, z. B. in Lunge, Nebenhoden und Leber, wurde nach längerdauernder Behandlung mit Escitalopram und Citalopram ein erhöhter Gehalt an Phospholipiden gefunden. Die Befunde in Leber und Nebenhoden wurden bei Expositionen, die ähnlich der beim Menschen waren, festgestellt. Diese Wirkung ist nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Versuchstieren wurde eine Akkumulation von Phospholipiden (Phospholipidose) im Zusammenhang mit der Gabe von vielen kationischen amphiphilen Arzneimitteln beobachtet. Ob dieses Phänomen für den Menschen irgendeine signifikante Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

In der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten wurden embryotoxische Effekte (reduziertes fötales Gewicht und reversible Verzögerung der Knochenbildung) 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 auf, 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
Talkum
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister: PVC/PE/PVdC/Aluminium Blister, in einem Umkarton verpackt;
20, 50, 100 Tabletten.

Klinikpackungen mit 28 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

Mitvertrieb:
Lundbeck GmbH
Ericusspitze 4
20457 Hamburg
Telefon: (0 40) 2 36 49-0
Telefax: (0 40) 2 36 49-2 55

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cipralex® 10 mg Filmtabletten:
55880.01.00
Cipralex® 20 mg Filmtabletten:
55880.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt