

和安行股份有限公司

函 H3RO M111569

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：中華民國 111 年 10 月 13 日

發文字號：和(銷)字第 11110130001 號

附件：新版中文仿單及核備函

LEP 2 MLEP2

主 旨：Lepax 10mg Film-Coated Tablets「得緒安膜衣錠 10 毫克」(以下簡稱 Lepax 10mg)之中文仿單變更相關事宜，說明如下。

說 明：

一、 本公司經銷之產品「Lepax 10mg」，承蒙採用，特致謝忱，衛署藥輸字第 025090 號「Lepax 10mg」之仿單異動變更申請，業經衛生福利部食品藥物管理署核准備查。

二、 「Lepax 10mg」之中文仿單變更項目說明：

(一)仿單表頭、1.藥品名稱及 3.藥品形狀：刪除 Lepax 5mg Film-Coated Tablets「得緒安膜衣錠 5 毫克」等相關字樣。

(二)4.4 特別警語和注意事項：出血、血清素症候群。

(三)4.5 交互作用：血清素作用劑。

(四)4.6 生育力懷孕及授乳：懷孕。

(五)4.8 副作用。

三、 本公司「Lepax 10mg」自批號 2730230 號起，以變更後的中文仿單包裝藥品供應，造成不便之處，敬請見諒。

四、 如需彩色版相關資訊或新仿單變更標示表，請 Mail 至 second.chang@hoanpharma.com 索取掃描檔。

敬祝 醫安



和安行股份有限公司

負責人：甄美芳

台北市中山區復興北路 164 號 6 樓

電話：02-2713-3260 #21

聯絡人：張善茜

得緒安膜衣錠 10毫克

Lepax® Film-Coated Tablets 10mg

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第025090號

- 1.藥品名稱：
Lepax 10mg Film-Coated Tablets
- 2.成份：
主成份：Escitalopram 10mg (相當於12.77mg escitalopram oxalate)
完整賦形劑明細：請見6.1
- 3.藥品形狀
Lepax 10mg：橢圓形、白色、有刻痕，在錠劑其中一面之中間刻痕的兩邊標示“L”和“L”之膜衣錠
10mg之錠劑可分為兩半均之錠劑。
- 4.臨床資訊：
4.1 適應症
躁症之治療及預防復發，恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症，及強迫症之治療
- 4.2 用法用量
每日劑量超過20毫克之安全性未被證實。
Lepax 以每日單一劑量授予，單獨或與食物併服皆可。
※65歲以上老年人，肝功能有問題的病人，以及使用omeprazole或cimetidine等胃藥的病人，escitalopram之建議每日最大劑量為10毫克。
劑型：
常用劑量為每日10毫克，依各別病人狀況，劑量可增加至最高每日20毫克。產生抗抑鬱效果通常須2-4週，在症狀解除後，治療至少須持續6個月以強化效果。
恐慌症：
建議第一週初始劑量為每日5毫克，而後增加至每日10毫克，依各別病人狀況，劑量可增加至最高每日20毫克。約3個月後，可達到最佳治療效果，效果能維持數個月。
社交焦慮症：
常用劑量為每日10毫克，通常須2-4週才能獲得症狀的緩解。依各別病人狀況，劑量可減至每日5毫克或最多增加至每日20毫克。
通常須2-4週才能獲得症狀的緩解。建議治療3個月以維持療效。為預防復發，可考慮長期治療。
泛焦慮症：
常用劑量為每日10毫克，依各別病人狀況，劑量可增加至最高每日20毫克。建議治療3個月以維持療效。為預防復發，可考慮較長期間的治療。
強迫症：
一般劑量為每日10mg，依病人個別反應，劑量可增加至每日20mg。已有研究對於病人於16週間狀治療期的長期治療達到反應後再繼續接受至少維持24週每日10或20mg劑量的治療。由於強迫症是一種慢性疾病，病人應接受一定時間的治療以確定其症狀緩解。治療時間可能要數個月甚至更久。
老年人（超過65歲者）：
開始治療時建議初始劑量為每日5毫克，依各別病人狀況，最大劑量可增加至每日10毫克（參考5.2節、藥物動力學性質）
孩童及青少年（小於18歲者）：
不建議使用，因此該群的安全與療效性資料尚未研究，曾有兒童使用本藥時發生自殺意念或行為之報告。
腎功能受損者：
輕度或中度的腎功能受損病人，毋須調整劑量，但對於嚴重腎功能受損病人(CLCr小於30ml/min.)須小心注意。（參考5.2節、藥物動力學性質）
肝功能受損者：
在治療的前2週，建議初始劑量為每日5毫克，依各別病人狀況，最大劑量可增加至每日10毫克（參考5.2節、藥物動力學性質）
缺乏代謝酶者CYP2C19：
已知缺乏CYP2C19代謝酶者之病人，在治療的前2週內，建議初始劑量為每日5毫克，依各別病人狀況，最大劑量可增加至每日10毫克（參考4.5節、交互作用及5.2節、藥物動力學性質）
停藥症狀
當停止以Escitalopram 治療時，至少須在1至2週之期間，逐漸降低劑量，以避免可能產生之停藥症狀。（參考4.4節、特別警語和注意事項及4.8副作用）

- 4.3 禁忌症(依文獻記載)
對主成分或列於6.1節中任何賦形劑會有過敏反應者。
與非選擇性且不可逆的MAO-B抑制剂併用者。（參考4.5節、交互作用）
禁止與pimozide併用。
※患有先天性QT間隔延長症候群（long QT syndrome）之病人，禁止使用Escitalopram。
- 4.4 特別警語和注意事項(依文獻記載)
18歲以下之孩童及青少年
抗憂鬱藥物不應用於對於18歲以下孩童及青少年的治療。針對於孩童及青少年之臨床試驗中，相較於安慰劑組，以抗憂鬱藥物治療時，其自殺之相關行為(自殺意念及想法)及散射狀態(以攻擊、反行為及情緒為主)之產生較為頻繁，若臨床有需要使用，則應謹慎觀察自殺現象的出現。
下列特別警語和注意事項適用於SSRIs類之製劑(Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors)
自相矛盾的焦慮
有些伴有恐慌症之病人，在開始使用抗抑鬱藥時，可能增強焦慮的症狀，這種自相矛盾的反應，通常在開始治療的前2週內就會消失，應以低劑量開始投與，可降低矛盾反應作用的可能性。（參考4.2節、用法用量）
藥物依存性
若病人首次產生癮癥症狀時，或若癮癥發作頻率增加時（病人以前有癮癥之診斷），Escitalopram必須併用。SSRIs製劑應避免使用於患有不穩定癮癥之病人，若癮癥病人病情已被控制時，使用本品必須嚴密監測。
躁動症
SSRIs製劑應小心地使用於有躁動症/程度躁動症病史之病人，病人處於躁動期時SSRIs 製劑應併用。
體脂肪
糖尿病病人使用SSRIs製劑時，會改變血糖的控制，所以須要調整胰島素及/或口服降血糖藥物的劑量。
自殺/自殺意念或臨床上的惡化
服藥期間應嚴密觀察病人之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為。重要憂鬱(Major depressive disorder, MDD)和其他精神障礙之短期研究，發現小孩、青少年和年輕人服用抗憂鬱劑相較於安慰劑可能增加自殺意念及行為。任何人考慮使用Escitalopram或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和青年人時應評估臨床用藥之風險與效益。短期研究對於大於24歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險，而對於65歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。憂鬱症或其他精神障礙疾病，本身有自殺傾向之風險。無論任何年齡層之病人開始服用抗憂鬱劑時，健康照護者應嚴密監視其臨床病情惡化、自殺意念或不尋常的行為改變，並隨時與醫師聯絡。

- 憂鬱症通常伴隨著增加自殺意念、自殺和自殺傾向（自殺相關事件）危險性。此傾向會持續到症狀明顯的改善。由於在治療初期的幾週內不會有改善，因此，病人應密切地監控，直到症狀改善為止。一般臨床上的經驗，在復原的初期階段，自殺傾向會增加。
其他使用 escitalopram 的精神病症也會有自殺相關事件發生機率升高的情形。此外，前述病症也可能與其他憂鬱症共存，因此，治療憂鬱症病人時應採取和治療精神病人時所採取的預防措施相同。
具有自殺相關事件病史的病人，或是在接受治療前即出現顯著自殺意念者，已知有較高的自殺意念或自殺傾向的危險，在治療過程中應接受密切的監控。
在一個抗憂鬱藥品使用於具有精神方面異常之成人病人的安慰劑對照臨床實驗之統合分析中，顯示出25歲以下病人，抗憂鬱藥品組比安慰劑組自殺行為的風險增加。尤其在藥物治療早期及接著的劑量變更可能伴隨的高風險時，密切的監控病人。病人（和病人的照護者）應當頻要監控的任何臨床上的惡化、自殺行為或想法及行為上不可預見的改變，以及如果發生這些症狀時，應立即尋求醫療協助等，保持高度警戒。
靜坐不能/靜坐困難
服用SSRIs/SNRIs經常伴隨著產生靜坐不能的症狀，其特徵是主觀地覺得不快樂或沮喪不安，而需要經常地移動，並且無法坐下或靜靜地站立。這種形式可能發生在治療的前幾週，在產生這些症狀的病人身上增加劑量可能是有害的。

- 低血鈉
服用SSRIs製劑引起低血鈉是罕見的，可能是由於抗利尿腺荷爾蒙（SIADH）分泌不平衡所引起。一般在停止治療時即可恢復，高危險群如老人、肝硬化病人或併用其他可能會造成低血鈉的藥物時，必須小心注意。
出血
曾有報告指出使用SSRIs製劑，會造成皮膚出血的異常，例如：淤斑、紫斑。SSRIs / SNRIs可能會增加出血的風險（參考4.6及4.8節）。建議病人使用SSRIs製劑時應小心注意，尤其併用口服抗凝藥物及已知會影響血小板功能的藥物（例如：非典型之抗精神藥物、Phenothiazines、大部份的Tricyclic antidepressants、

Acetylsalicylic acid、non-steroidal anti-inflammatory 類藥物（NSAIDs）、ticlopidine、dipyridamole 〕及病人已知有出血傾向者。
電痙攣治療
受限於臨床經驗不足，ECT電痙攣治療併用SSRIs製劑時，必須小心注意。

可逆、選擇性的MAO-A抑制剂
由於會有引起血清素症候群（Serotonin Syndrome）的危險，一般並不建議Escitalopram與MAO-A抑制剂併用。（參考4.5節、交互作用）

血清素症候群（Serotonin Syndrome）
若Escitalopram與具有血清素作用之藥品併用，例如triptans（包括Sumatriptan）、鴉片類藥物(包括tramadol) 及tryptophan時必須小心注意。曾有罕見案例發生在病人併用SSRIs或將血清素作用劑時引起血清素症候群（Serotonin Syndrome）的報告。如果合併引起精神亢奮、震顫、肌陣攣症、體溫過高等症狀，可能表示已發生此種情況。此種情況發生時，SSRIs製劑與血清素作用劑須立刻停用，並且給予症狀治療。
金縷梅(Hypericum perforatum)
SSRIs製劑與金縷梅（Hypericum perforatum）之草本療法併用時，可能會使不良反應發生率增加。（參考4.5節、交互作用）

防止治療期間發生或斷症症狀
停止治療產生或斷症症狀是常見的，特別是突然地停止（詳見第4.8節）。
在臨床試驗中，以escitalopram治療的病人發生停止治療之副作用的比例約達25%，而授予安慰劑的病人則為15%。
或斷症症狀發生取決於治療時間與劑量及降低劑量之速率等因素。症狀：為感覺障礙（包括痛覺異常和觸覺異常）、睡眠障礙（包括失眠和噩夢）、不安或亢奮、噁心或/或嘔吐、顫抖、眩暈、頭痛、腹痛、心悸、情緒不穩定、易怒、和視力失當是最常被報導的反應。一般而言，這些症狀是從輕微到中度，不過，在一些病人當中，卻可能是嚴重的。

它們一般是在停止治療的前幾天發生，但是這樣的症狀卻很少出現在不小心錯過一次劑量的病人身上。
上述這些症狀是自我限性的，且在週內即可解決；但是，在一些病人身上卻可能持續一段比較長的時間（2到3個月或更長的時間）。因此，建議根據病人的需求，在幾週到數個月的時間內逐步停止使用escitalopram治療（參見4.2 停藥症狀）。
隅角閉鎖性青光眼(angle-closure glaucoma, ACG)
SSRIs製劑包含escitalopram可能會影響瞳孔大小，導致瞳孔散大。這種散瞳作用，尤其是對於有發病傾向的病人，可能會使眼角膜變窄，導致眼內壓升高及隅角閉鎖性青光眼。因此，患有隅角閉鎖性青光眼或有青光眼病史的病人應謹慎使用escitalopram。
※QT間隔延長
Escitalopram可能導致與劑量有關之QT interval延長，每日劑量不得超過20毫克，escitalopram不得用於先天性QT過長症候群，或QT間隔延長病人。當病人使用會導致QT間隔延長的藥物，或會引起體內電解質減低的藥物，不建議併用Escitalopram。
服用escitalopram前須先檢查低血鈉和低血鈣之狀況，且須定期檢測血液電解質濃度。應積極監測有同時服用其他藥物或有較高Torsades de pointes風險病人的心電圖。

4.5 交互作用(依文獻記載)
藥效動力學交互作用
併用禁忌
非選擇性不可逆的MAOIs製劑
曾有嚴重不良反應發生在病人服用SSRIs製劑與非選擇性的不可逆MAOIs（Non-selective irreversible monoamine oxidase inhibitor）製劑，及在病人最近才停用SSRIs製劑，且立即開始使用MAOIs製劑（參考4.3節）。有一些案例是病人會產生血清素症候群（Serotonin Syndrome）。（參考4.8節、副作用）
Escitalopram與非選擇性不可逆的MAOIs製劑為併用禁忌。Escitalopram須在不可逆的MAOIs製劑停用14天後方可投與。若須投與非選擇性不可逆的MAOIs製劑須在Escitalopram停用7天後才可使用。
Pimozide
單一劑量之pimozide 2mg與混濁的citalopram 40mg/天併用11天會造成pimozide的AUC(曲線下面積)及Cmax(最高血中濃度)的增加，但並非於該試驗均有此現象，pimozide與citalopram的合併使用造成QTc間隔的平均增加約10msec（毫秒），由於其產生血清素交互作用導致低於劑量的pimozide，因此escitalopram與pimozide不可併用。
併用預警值
可逆、選擇性的MAO-A抑制剂（moclobemide）
由於會有引起血清素症候群（Serotonin Syndrome）的危險，一般並不建議Escitalopram與MAO-A抑制剂併用。（參考4.4節、特別警語和注意事項）
若經必須併用，建議以最低劑量開始治療，同時強烈建議臨床監測。
Escitalopram須在可逆的MAOIs製劑(RIMA)、moclobemide至少停用1天後方可投與。
併用之注意事項
Selegiline
與Selegiline（不可逆的MAO-B抑制剂）併用，由於會有引起血清素症候群（Serotonin Syndrome）的危險，必須小心注意。

血清素作用劑
與血清素作用劑（例如：鴉片類藥物（包括tramadol),及triptans（包括sumatriptan）併用，可能會導致血清素症候群（Serotonin Syndrome）。
降低癮癥發作閾值的藥物
SSRIs製劑會降低癮癥發作閾值，與其他會降低癮癥發作閾值的藥物併用時，必須小心注意(例如：抗憂鬱藥物(tricyclics, SSRIs)，抗精神藥物(phenothiazines, thioxanthenes, butyrophenones)，mefloquine, bupropion及tramadol。
Lithium, Tryptophan
曾有報告指出當SSRIs製劑與Lithium或Tryptophan併用時，藥效會增強，因此當SSRIs製劑與這些藥物併用時，必須小心注意。
金縷梅(Hypericum perforatum)
SSRIs製劑與金縷梅（Hypericum perforatum）之草本療法併用時，可能會使不良反應發生率增加。（參考4.4節、特別警語和注意事項）
出血
當Escitalopram與口服抗凝血劑併用時，會改變抗凝血的效果。當病人正在服用口服抗凝血劑時，無論開始或停止併用Escitalopram，皆必須小心監測凝血功能。（參考4.4節、特別警語和注意事項）
併用non-steroidal anti-inflammatory 類藥物（NSAIDs）時會增加出血傾向。（參考4.4節、特別警語和注意事項）

酒精
Escitalopram與酒精併用，並未發現任何能改變藥動力學或藥物動力學之交互作用。然而，如同其他精神類藥物，與酒精併用是不適當的。※延長QT間隔的藥品：使用omeprazole或cimetidine等胃藥的病人，escitalopram之每日最大劑量為10毫克。

藥物動力學之交互作用
其他藥物對Escitalopram藥物動力學上的影響
Escitalopram的代謝作用主要藉由酵素CYP2C19，酵素CYP3A4及CYP2D6也可幫助本品代謝，雖然只有少部份的意義。主要代謝物S-DCT(demethylated escitalopram)之代謝，似乎部分地藉由CYP2D6來催化。
Escitalopram與omeprazole (CYP2C19抑制剂)併用時會增加Escitalopram的血中濃度(大約50%)。
Escitalopram 與cimetidine (中度一般酵素抑制剂)併用時會增加Escitalopram的血中濃度(大約70%)。
當使用最高劑量之Escitalopram與CYP2C19抑制剂(例如：omeprazole, fluoxetine, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine)或cimetidine併用時須小心注意。
根據臨床併用而非低escitalopram之劑量是必要的。
Escitalopram對其他藥物藥物動力學上的影響
Escitalopram為CYP2D6酵素抑制剂，所以當Escitalopram併用主要藉由此種酵素來新陳代謝且治療指數狹窄的藥物如flucanide,propafenone及metoprolol(用於心臟衰竭)，或一些主要藉由 CYP2D6酵素來新陳代謝之CNS作用藥物如抗抑鬱劑，desipramine, clomipramine, nortryptiline或精神用藥如risperidone,thioridazine,haloperidol時，必須小心注意。劑量調整是必須的，與desipramine或metoprolol併用結果，這兩個CYP2D6時素之受抑制的血藥值會增加而倍。體外試驗研究證明Escitalopram可能對酵素CYP2C19也會有微弱的抑制作用，所以併用主要藉由酵素CYP2C19代謝的藥物時必須小心注意。

4.6 生育力、懷孕及授乳(依文獻記載)
懷孕
孕婦暴露於Escitalopram僅有有限臨床資料。
動物試驗顯示出生殖毒性（參考5.3），Escitalopram不應使用在孕婦，除非已經過風險/利益之謹慎評估後仍然覺得必須授予。
如果懷孕婦女在懷孕後期，特別是在第三期，仍在使用escitalopram，應適當觀察新生兒的狀況，若使用escitalopram直到分娩不久前，在新生兒兒體發生或斷反應。

母親在懷孕後期使用SSRIs/SNRIs時，新生兒可能會出現以下的症狀：呼吸窘迫、發紺、呼吸中止、痙攣、體溫過低、腸食不易、嘔吐、血糖過低、血壓過高、血壓過低、反射過強、顫抖、悸動、不安、昏睡、哭鬧不停、嗜睡和難以入睡。這些症狀可能是因為成阻及/或是過多的血清素作用。在大多數的案例中，併發症是在生產後立即出現或很快地（<24小時）出現。治療的詳細方法應在懷孕時期，尤其是產後時期，應增加如新生兒持續性肺動脈高血壓症(Persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN)的風險，所觀察到的肺動脈每1000位孕婦有5個案例。而一般該群每1000位孕婦出現1到2個案例。

4.6 生育力、懷孕及授乳(依文獻記載)
懷孕
孕婦暴露於Escitalopram僅有有限臨床資料。
動物試驗顯示出生殖毒性（參考5.3），Escitalopram不應使用在孕婦，除非已經過風險/利益之謹慎評估後仍然覺得必須授予。
如果懷孕婦女在懷孕後期，特別是在第三期，仍在使用escitalopram，應適當觀察新生兒的狀況，若使用escitalopram直到分娩不久前，在新生兒兒體發生或斷反應。
母親在懷孕後期使用SSRIs/SNRIs時，新生兒可能會出現以下的症狀：呼吸窘迫、發紺、呼吸中止、痙攣、體溫過低、腸食不易、嘔吐、血糖過低、血壓過高、血壓過低、反射過強、顫抖、悸動、不安、昏睡、哭鬧不停、嗜睡和難以入睡。這些症狀可能是因為成阻及/或是過多的血清素作用。在大多數的案例中，併發症是在生產後立即出現或很快地（<24小時）出現。治療的詳細方法應在懷孕時期，尤其是產後時期，應增加如新生兒持續性肺動脈高血壓症(Persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN)的風險，所觀察到的肺動脈每1000位孕婦有5個案例。而一般該群每1000位孕婦出現1到2個案例。

例。觀察性數據顯示，在出生前的一個月內暴露於SSRI或SNRI後，產後出血的風險增加（小於2倍）（參考4.4及4.8節）。 投 藥 Escitalopram被預期會排泌至乳汁中，因此於治療期間不建議哺乳。 生育力 動物數據顯示出一些SSRIs可能影響精子質量（參考5.3）。在人體的細室報告顯示出如間一些SSRIs，對精子質量的作用是可逆的。至今尚未發現人類生殖力產生影響。		
4.7影響駕駛和機械操作能力(依文獻記載) 副作用最常見發生在治療的第一或第二週間，通常在持續治療後強度或頻率會逐漸減輕。 有關SSRI和escitaloprams由安慰劑為對照組的臨床研究所發現和上市後自動通報的已知不良藥物反應，依全身性器官分類和發生頻率列表如下。 頻率是擷取自臨床研究；它們沒有經過安慰劑校正(Placebo-correct)。頻率的定義方式如下：很常見（≥1/10）、普通（≥1/100，<1/10）、不常見（≥1/1000，≤1/100）、少見（≥1/10000，≤1/1000）、很少見（≤1/10000）。或未知（無法從現有的數據加以估計）。		
全 身 性 器 官 分 類	發 生 頻 率	副 作 用
血液和淋巴病變	未知	血小板缺乏症
免疫系統病變	少見	過敏性反應
內分泌病變	未知	不適當的 ADH 分泌
代謝和營養病變	普通	胃口降低、胃口增加、體重增加
	不常見	體重減輕
	未知	低鈉血症、厭食症 ¹
精神疾病	普通	焦慮、不安、噩夢、性慾降低 女性：性冷淡
	不常見	磨牙、煩躁、緊張焦慮、恐慌發作、疑慮
	少見	攻擊、人格解體、幻覺
	未知	狂躁、自殺想法、自殺行為 ²
神經系統病變	普通	失眠、嗜睡、眩暈、感覺異常、顫抖
	不常見	味覺失常、睡眠失常、昏厥
	少見	血清素症候群
	未知	肌動症、運動性麻痹、痙攣、靜坐困難 ³
視覺障礙	不常見	瞳孔散大、視力障礙
耳朵和迷路障礙	不常見	耳鳴
心臟疾病	不常見	心跳過速
	少見	心悸陰險
	未知	心電圖 QT 延長
血管障礙	未知	姿勢性低血壓
呼吸、胸腔和耳鼻喉	普通	鼻塞、打呵欠
皮膚病	不常見	鼻出血
腸胃道疾病	很常見	噁心
	普通	腹瀉、便秘、嘔吐、口乾舌燥
	不常見	腸胃道出血（包括直腸出血）
肝膽疾病	未知	肝美、肝功能檢查不正常
皮膚和皮下組織病變	普通	發汗增加
	不常見	耳痛、水腫、紅疹、瘙癢
肌肉組織、結締組織和骨骼病變	普通	關節痛、肌痛症
腎臟和尿道	未知	尿滯留
生殖系統和胸腺病變	普通	男性：射精異常、性無能
	不常見	女性：子宮出血、經血過多
	未知	乳房分泌物現象 女性：產後出血 ⁴ 男性：陰莖勃起異常
一般的障礙	普通	疲倦、發熱
	不常見	水腫

¹SSRIs 的治療曾有些許的不良藥物反應報告。
²曾有報告指出Escitalopram治療過程中或停止治療後的早期有自殺意念及自殺行為的病例（參考4.4）。
此為SSRI/SNRI治療類別已通報事件。
在上市後曾有QT延長的案例，主要發生在已有心臟疾病的病人身上。在健康受試者的一項實驗，安慰劑對照之ECG研究，QTc (Friedericia-correction)之基線之變化，在劑量每日10毫克時為4.3msec，在劑量每日30毫克時為10.7msec，主要在50歲及50歲以上病人執行的流行病學研究顯示，使用SSRI/TCAs的病人會增加骨折風險，此風險之導致機制不明。
上市後安全評估發現之副作用：消化不良、頭痛、曾有橫紋肌溶解症(Rhabdomyolysis)之案例報告。
當停止治療時會出現戒斷症狀
SSRIs/SNRI的停用（特別是突然的）通常會造成戒斷症狀，如暈、感覺障礙(包括感覺異常和觸電感覺)、睡眠障礙（包括失眠和噩夢）、不安或焦慮、噁心和/或嘔吐、顫抖、疑慮、發汗、頭痛、頭暈、心悸、情緒不穩定、易怒，和視覺障礙是最常見的反應。一般而言，這些症狀是從輕微到中度，並且自己會癒癒的(self-limiting)，不過，在一些病人中，卻可能是嚴重的。因此，建議當不再需要以Escitalopram治療時，應當採取逐漸減少劑量的方式達到逐步停止的目的（參見第4.2和4.4節）。

4.9 過 量(依文獻記載)
毒 性
服用Escitalopram過量的臨床資料有限，一些中毒的案例是與併用其他過量藥物有關，在大多數的案例未提報的症狀是嗜睡症狀。
單獨使用escitalopram時很少發生有過量致死的案例；大多數過量的案例是過量併用其他藥物時，單獨使用400 到800毫克之間的escitalopram不會產生任何嚴重的症狀。
症 狀
Escitalopram過量的案例所發現的症狀主要與中樞神經系統（從意識、顫抖、煩躁不安到血清素症候群、虛汗、和昏迷等少數案例）、腸胃道系統（噁心/嘔吐），和心血管系統（低血壓、心跳過速、QT延長和心律不整），以及電解質/液體平衡狀態（低血鈉症、低血鈉症）有關。
治 療
並無單一性解毒劑，保持呼吸道通暢以確保有足夠氧氣供應及維持呼吸功能，當服用過量時應立即採取洗胃方式並考慮投與活性炭，建議監測心臟及生命跡象如一般的症狀及治療法。

5.藥理作用 (依文獻記載)
5.1藥物動力學性質
藥物分類Pharmacotherapeutic group：抗抑郁劑，選擇性血清素再吸收抑制劑
ATC-code:N 06 AB10
作用機轉
Escitalopram為一選擇性serotonin(5-HT)再吸收抑制劑，對主要的結合部位具有高親和力，它也會以低於1000倍的親和力結合到血清素運輸蛋白上的單位。血清素運輸蛋白的單位調節復還escitalopram結合到主要的結合部位，而導致更完整地抑制血清素的再吸收。Escitalopram對許多接受器包括血清素5-HT1A、5-HT2、及多巴胺D1及D2 receptors、α1、α2、β1-adrenoceptors、histamine H1、muscarinic cholinergic, benzodiazepine, and opioid receptors 沒有親和力或有較低之親和力。
Escitalopram是強效體(citalopram)的S-異構物，也是具有治療活性的異構物。藥理學研究顯示 R-異構物並非完全無活性，而是根據 S-異構物提高血清素的功效，即其隨之產生的藥理特性。

臨床療效
重鬱症
在四個雙盲、安慰劑控制的短期研究(8週)中，有三個研究發現Escitalopram可有效用於治療重鬱症的急性治療。
Escitalopram 10mg及20mg之抗抑郁效果在治療的兩週後一樣明顯。在治療8週後比較，escitalopram 20mg的效果與citalopram 40mg佳。在escitalopram劑量及反應關係中，根據劑量看到服量抑鬱之病人對於較高劑量escitalopram(20mg)的反應比常用之投予的起始劑量(10mg)更好。
在一個Escitalopram 10mg 對照citalopram 20mg對照之雙盲不活性

設計的長期(24週)的試驗中，約有一半以escitalopram治療的病人因副作用而退出試驗。在長期預防復發的研究中，於前8週以開放性標籤(Open-label)之研究設計投與Escitalopram每天10毫克或20毫克，並有反應的274個病人，結果發現分配病人服用相同劑量之Escitalopram或安慰劑直至36週。在此試驗中持續服用Escitalopram者較服用安慰劑者，在36週之後經歷較長的時間未復發。
恐懼症
Escitalopram用於恐懼症之療效已於10週彈性劑量，以每日5-20mg escitalopram 對照安慰劑及每日10-40mg racemic citalopram 之研究證實。以條件劑量，厭食症、發作性嘔吐和伴隨之恐慌發作為主要症狀，顯示escitalopram於統計意義上優於安慰劑。在大部份之療效計畫基準下，citalopram相對於安慰劑也是有效的。
5%或更多病人產生之主要不良反應事件中，citalopram治療組之通報率較escitalopram治療組高。
社交焦慮症
在所有3個短期研究(12周)及一個六個月預防復發的研究中發現，Escitalopram可有效地治療社交焦慮症。在一個安慰劑對照組的長期試驗(24週)研究中證實，Escitalopram 5毫克、10毫克及20毫克皆有效。
在統計意義上，Escitalopram 20毫克/天於治療社交焦慮症之效果優於paroxetine 20毫克/天。Escitalopram 5毫克及10毫克，投予paroxetine的病人其短暫停藥症狀(在所有有效治療組中均少於2週)顯著較高(p≤0.05)。
在包含670位以escitalopram治療之病人及341位以安慰劑治療之病人的資料顯示，其反應率為58.1%比40.2% (臨床藥物適應性指標<CGI-I>分數為1或2)緩解率為24.8%比12.9%(臨床藥物適應性指標<CGI-S>分數為1或2)(P≤0.001)。
泛焦慮症
在所有4個安慰劑控制組中，escitalopram10-20 mg/天較安慰劑有更佳的效果，5mg/天則沒有效果。
從3個為期8週的類似設計試驗也包含了421位以escitalopram治療之病人及419位以安慰劑治療之病人的資料顯示，其反應率為47.5%比28.9% (P≤0.001)以及緩解率為37.1%和20.2%。研究顯示持續性療效從第一週即被觀察到。在第四個試驗中(12週)，投予paroxetine 10mg/天及20mg/天的效果明顯的優於paroxetine 20mg/天。相對於escitalopram 5、10及20mg/天(P≤0.01)，paroxetine短暫的停藥症狀曾被發現。
在一個24至76週針對於前12週開放性標籤治療(open label treatment)有反應的373位病人之隨機連續性試驗中顯示escitalopram 20mg/天可明顯的降低其復發的危險。
強迫 症
在短期間(12週)內，每天20毫克的escitalopram和安慰劑在強迫症和例行的耶魯-布朗強迫症量表總分和耶魯-布朗強迫症量表的次量表分數上有所差異。在 NIMH-OCS總分上也有差異。在觀察案例的分析和發現，每天10毫克 (p=0.005) 和每天20毫克 (p<0.001) 的 escitalopram 都同樣有效。
在兩個試驗中證實長期的維持效果：其中一個試驗是為時24週以安慰劑為對照組的劑量訂定研究，另一個是為時16週以安慰劑為對照組的避免復發的試驗。
在長期的24週，以安慰劑為對照組的劑量訂定研究中，藉由初步結果檢測，耶魯-布朗強迫症量表總分，以及強迫症和儀式的耶魯-布朗強迫症量表的次量及 NIMH-OCS (10毫克/每天 (p<0.01) 和20毫克/每天 (p<0.001) escitalopram) 等檢驗發現，每天10毫克 (p<0.05) 和每天20毫克 (p<0.01) 的 escitalopram 都明顯地比安慰劑更有益。
使用每天10毫克和每天20毫克escitalopram，在16週開放治療期中接受escitalopram的病人，和參加24週（雙盲安慰劑隨機劑量控制式實驗）避免復發試驗的病人身上都顯示能維持效力和避免復發。在避免復發試驗的觀察中，escitalopram的用量為每天10毫克 (p=0.014) 和每天20毫克 (p<0.001) 都顯示出能明顯降低復發。在以escitalopram治療OCD的研究中發現了escitalopram對於生活品質的重要益處（以SF-36和SDS評估）。

5.2藥物動力學特性
吸收
幾乎完全吸收且不受食物影響，多劑量投與後到達最高血中濃度的平均時間值(mean Tmax)為4小時，如同racemic citalopram，Escitalopram口服生物利用度也均為80%。
分佈
口服投與後擬似分佈體積(Vd, β/γ)均為12-26L/kg，Escitalopram及其主要代謝物與血中蛋白結合低於80%
生物轉錄
Escitalopram在肝臟中被代謝成demethylated及didemethylated之代謝物，兩者皆具有生理活性，另一方式為氮可能致氮化形成N-oxide之代謝物。原型及其代謝物部分地以尿中排泄。多劑量投與didemethyl代謝物之平均濃度通常為Escitalopram濃度的28-31%，didemethyl<5%。
Escitalopram主要藉由酵素CYP2C19轉錄代謝成demethylated之代謝物，而一些可能由酵素CYP3A4及CYP2D6作用。
排除
多劑量投與後排除半衰期(t1/2β)均為30小時，口服血漿清除率 (Cl oral) 均為0.6 L/min。主要代謝物具有較長之半衰期，Escitalopram及其主要代謝物經由肝臟（代謝）及腎臟排除。所服劑量大部分由尿液排出。
毒性
藥物動力學為線性，血漿值約一週後可達到穩定狀態，在每日劑量10毫克下可達到平均穩定狀態濃度50nmol/L(範圍20-125 nmol/L，老年病人 (>65歲))
Escitalopram在老年病人排除速度似乎較年輕病人慢，AUC較年輕且健康之志願者高約50%
(參考4.2節用法用量)
肝臟受損者
Escitalopram於輕度或中度肝功能受損病人(Child-Pugh A類及B類)之半衰期為正常者之2倍，其暴露量也較肝功能正常之病人高出60%。
(參考4.2節)
腎功能受損者
racemic citalopram使用於腎功能受損者(CrCl<10-53 ml/min)發現有較長之半衰期，並稍增加其血中濃度，代謝物的血漿濃度並未研究，但他們可能會升高，(參考4.2節，用法用量)
多劑性
曾發現缺乏CYP2C19代謝酶病人其Escitalopram之血中濃度為正常者的兩倍，缺乏CYP2D6代謝酶病人暴露量沒發現有顯著變化（參考4.2節，用法用量）。

5.3臨床安全訊息
Escitalopram並沒有施行一系列完整的常規性臨床前研究，由於使用Escitalopram及Citalopram在老鼠的毒理動力學及毒理學的銜接性研究結果顯示出相似的特性，因此Citalopram相關資訊皆可外推至Escitalopram。
使用Escitalopram及Citalopram在老鼠的毒理學研究比較，當以產生一般毒性的劑量治療週後，會引起心臟毒性包括充血性心臟衰竭。發生心臟毒性似乎與最高血漿濃度較有關聯而與系統暴露量無關。當Escitalopram之AUC值為達臨床作用之3到4倍時，其最大安全值之尖峰血中濃度遠超過（8倍）其臨床作用之濃度，活性S-異構物遠低於作用之AUC值為Citalopram的6-7倍。這些發現可能與毒性影響生物胺類(bioactive amines)有關，如二胺類一般之藥理作用。結果產生影響血流動力學的作用(降低舒張期血流)及缺血，然而正確的心臟毒性致敗機轉並不清楚，使用Citalopram的臨床經驗並未指出這些發現具有臨床關聯性。
在老鼠使用Escitalopram及Citalopram治療一段期間後，在一些組織如肝、肺、脾、肝臟其磷酸含量會增加，在男性之脾及肝臟也有類似發現，這種作用在治療停止後會消失。磷酸(phospholipids)累積在動物發現與許多陽離子的兩性分子藥物有關，並不知此種現象是否對男性有任何重大關聯。
與發育有關的毒性試驗中，在老鼠產生胚胎毒性作用(降低胎兒體重並且可逆的延遲骨齡發育)之AUC值遠超過達臨床治療量之值。畸形發生率並無增加，遲產期及產後試驗，顯示出在投與期間存活率降低之AUC值遠超過達臨床治療量之值。
動物數據顯示出一些SSRIs導致生育力損及及妊娠損壞，當血清量減少及精子異常的暴露量超過人體的暴露量。沒有escitalopram用於動物的相關數據。

6.產品資訊
6.1說明書
歐形劑：Prosolv SMCC RM 1158(Silicified Microcrystalline Cellulose)、Talc、Croscarmellose Sodium、Magnesium Stearate
外層：Opadry OY-S-28849 White (E171) RM 1156

6.2配伍禁忌
無

6.3時效期
3年

6.4貯存特別注意事項
避光並於25℃下儲存

6.5包裝
4-1000 粒塑膠瓶裝，鋁箔盒裝

6.6 處置之特別注意事項
廢物未使用前應依照廢棄物處置之製劑應依當地法令棄置。
條 址：H. Lundbeck A/S
廠 址：Omløvej 9, 2500 Valby, Denmark
經 商：和生技藥業股份有限公司
地 址：台北市松山區北港311號
總經銷商：和安股份有限公司
地 址：台北市復興北路164號6F
電 話：02-27133260

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：路婉慧(02)2787-7424

電子郵件信箱：s229215@fda.gov.tw

105

台北市松山區敦化北路311號5樓

受文者：和聯生技藥業股份有限公司

發文日期：中華民國110年11月4日

發文字號：衛授食字第1101491609號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請「得緒安膜衣錠 10 毫克」(衛署藥輸字第025090號)依首家仿單變更一案(案號：1101491609)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年3月8日未列字號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

正本：和聯生技藥業股份有限公司

副本：

部長陳時中

