

和安行股份有限公司 函

地址：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

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 112 年 5 月 18 日

發文字號：和(銷)字第 11205180001 號

附件：新版中文仿單及核備函

LEP2

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、依 TFDA 公告藥品查驗登記審查準則第二十條第一項第二十一款規定，處方藥之新藥查驗登記或仿單變更登記，應依規定格式擬製中文仿單，依其附件一之一修正處方藥仿單格式。
- 三、「Lepax 10mg」之中文仿單變更項目：5.1 警語／注意事項：出血。
 - (一)刪除「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 可能會增加產後出血的風險（參考 6.1 4.6 及 8 4.8 節）。」
加刊「曾有在使用 SSRI 及 SNRI 類藥品發生異常出血的報告(包括紫斑症、血腫、鼻出血、陰道出血、瘀血、胃腸道出血與危及生命的出血)。」
 - (二)建議病人使用「SSRIs 製劑」時應小心注意，變更為建議病人使用「此類藥品」時應小心注意。

四、 本公司「Lepax 10mg」自批號 2760512 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。

五、 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 鈞安



和安行股份有限公司

負責人：甄美芳

得緒安膜衣錠 10 毫克
Lepax[®] Film-Coated Tablets 10mg
衛署藥輸字第025090號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀
1.1 有效成分及含量
主成份：
Escitalopram 10mg (相當於 12.77mg escitalopram oxalate)
完整賦形劑明細，請參閱 1.2 節

1.2 賦形劑
賦形劑：Prosolv SMCC RM 1158、Talc、Croscarmellose Sodium、Magnesium Stearate
片身：Opadry OY-S-28849 White (E171) RM 1156

1.3 劑型
膜衣錠。

1.4 藥品外觀
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各標示“E”和“L”之膜衣錠
10mg之錠劑可分為兩平均之劑量。

2. 適應症
鬱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。

3. 用法及用量
3.1 用法用量
每日劑量超過 20 毫克之安全性未獲證實。
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。

劑量：
常用劑量為每日 10 毫克，依各別病人狀況，劑量可增加到最高每日 20 毫克。產生抗鬱劑效果通常須 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減。依各別病人狀況，劑量可減至每日 5 毫克或最多增加到每日 20 毫克。
通常須 2-4 週才能獲得症狀的緩減。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，劑量可增加到最高每日 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 週間以治療劑量的長期治療達到反焦虑療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保其症狀緩解。治療時間可能要數個月甚至更久。

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 5.1 節警語/注意事項及 8. 節副作用/不良反應）

3.3 特殊族群用法用量
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

孩童及青少年（小於 18 歲者）：
不建議使用，因此族群的安全性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（Cr_{CL} 小於 30ml/min）須小心注意。（參考 11. 節藥物動力學特性）

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 11. 節藥物動力學特性）。

缺乏代謝酶者 CYP2C19：
已知缺乏 CYP2C19 代謝酶之病人，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 7. 節交互作用及 11. 節藥物動力學特性）。

4. 禁忌
對主成份或列於 1.2 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 抑制劑併用者。（參考 7. 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。

5. 警語及注意事項
5.1 警語 / 注意事項
下列的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，可能會增強焦慮的症狀，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。建議以低劑量開始投與，可降低矛盾焦慮作用的可能性。（參考 3.1 節用法用量）

癲癇發作
若病人曾次產生癲癇症狀時，或者癲癇發作頻率增加時（病人以前有癲癇之診斷），Escitalopram 必須停用。SSRIs 製劑應避免使用於患有不穩定癲癇之病人，若癲癇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 / 輕度躁動症病史之病人。病人處於躁動期時 SSRIs 製劑應停用。

躁鬱病
躁鬱病人若使用 SSRIs 製劑時，會改變血糖的控制，所以須要調整糖尿病藥及 / 或口服降血糖藥物的劑量。

自殺 / 自殺意念或臨床上的惡化
脫藥期間應密切監視病人之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為。
重大鬱症 (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徵惡化、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念頭、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，病人應被密切地監控，直到症狀改善為止。一般臨床上的經驗，在復原的前期階段，自殺傾向會增高。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並存。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，已知有較高的自殺念頭或自殺傾向的危險，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患有精神方面異常之成人病人的安慰劑對照臨床實驗之綜合分析中，顯示出 25 歲以下病人，抗憂鬱藥品相比安慰劑組合自殺行為的風險增加，尤其是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（和病人的照顧者）應當對須要監控的任何臨床上的惡化、自殺行為或想法及行為上不常見的改變，以及如果發生這些症狀時，應立即尋求醫療協助等，保持高度警覺。

靜坐不能 / 靜坐困難
使用 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。這種情形最可能發生在治療的前幾週。在產生這種症狀的病人身上增加劑量可能是有害的。

低血鈣
服用 SSRIs 製劑引起低血鈣是很罕見的，可能是由於抗利尿荷爾蒙（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造成低血鈣的藥物時，必須小心注意。

出血
曾有在使用 SSRI 及 SNRI 類藥品發生異常出血的報告（包括紫斑症、血腫、鼻出血、陰道出血、瘀血、胃腸道出血與危及生命的出血）。

建議病人使用此類藥品時應小心注意，尤其併用口服抗凝血劑及已知會影響血小板功能的藥物【例如：非典型之抗精神病藥物、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。

嚴重藥性治療
由於於臨床經驗不足，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 抑制劑
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 抑制劑併用。（參考 7. 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 製劑與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，並給予症狀治療。

金絲桃 (Hypericum perforatum) 。
SSRIs 製劑與含金絲桃 (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 7. 節、節交互作用）

停止治療時會發生的戒斷症狀
停止治療產生戒斷症狀是常見的，特別是突然地停止（詳見第 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將近 25%，而授予安慰劑的病人則為 15%。

戒斷症狀的發生取決於治療時間與劑量及降低劑量之速率等因素。
震顫、感覺過敏（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、頭暈、發汗、頭痛、腹瀉、心悸、情緒不穩定、易怒、和視力失常是最常被報端的反應。

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。

通常這些症狀是自我設限的，且在 2 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，在幾週到幾個月的時間內逐步停止使用 escitalopram 治療（參見 3.1 節停藥症狀）。

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，可能會使風險變高，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 前須先矯正低血鉀和低血鎂之狀況，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而有較高 Torsades de poites 風險病人的心電圖。

5.3 操作機械能力
雖然 Escitalopram 並未顯示出會影響智力，或精神運動性的行為，但任何具有精神活性藥物都可能會減少判斷力或技能。所以病人對於這種會影響他們的開車及操作機器能力的潛在風險應該小心注意。

6. 特殊族群注意事項
6.1 懷孕
孕婦暴露於 Escitalopram 僅有限臨床資料。
動物試驗顯示出生殖毒性（參考 10.3 節），Escitalopram 不應使用在孕婦，除非已經過風險 / 益處之權衡評估後仍然覺得必須投予，如果懷孕婦女在懷孕後期，特別是在第三期，仍在使用 escitalopram，應當觀察新生兒的狀況。若使用 escitalopram 直到分娩不久前，在新生兒可能有戒斷反應。
母親在懷孕後期使用 SSRI/SNRI 時，新生兒可能出現以下的症狀：呼吸窘迫、發紺、呼吸中止、痙攣、體溫失調、餵食不易、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戒斷反應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。

流行病學的資料顯示出在懷孕時期使用 SSRI，尤其是在後期，可能會增加新生兒持續性肺動脈高血壓症 (Persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN) 的風險，所觀察到的風險約每 1000 位孕婦有 5 個案例。而一般族群每 1000 位孕婦出現 1 到 2 個案例。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 5.1 及 8. 節）。

6.2 哺乳
Escitalopram 被預期會排泌至乳汁中，因此於治療期間不建議哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性
動物數據顯示出一些 SSRIs 可能影響精子質量（參考 10.3 節），在人類個案報告顯示出如同一些 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。

6.4 小兒
18 歲以下之孩童及青少年
抗憂鬱藥物不應用於對 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（自殺意圖及想法）及敵對狀態（以攻擊、反對行為及憤怒為主）之產生較為頻繁。若臨床需要使使用，則應謹慎觀察自殺徵象的出現。

7. 交互作用
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併用 SSRIs 製劑與非選擇性的不可逆 MAOIs（Non-selective, irreversible monoamine oxidase inhibitor）製劑，且在病人最近才停用 SSRIs 製劑，且立即開始使用 MAOIs 製劑（參考 8 節）。有一些案例是病人產生血清素症候群（Serotonin Syndrome），（參考 8. 節副作用 / 不良反應）

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 與混錠的 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，但並非於整個試驗均有此現象。Pimozide 與 citalopram 的合併使用造成 QTc 間隔的平均增值大約 10msec(毫秒)。由於其產生之交互作用被發現於低劑量的 pimozide，因此 escitalopram 與 pimozide 不可併用。

併用須謹慎
可逆、選擇性的 MAO-A 抑制劑 (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 抑制劑併用。（參考 5.1 節警語 / 注意事項）若證實必須併用，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
Selleiline
與 Selegiline（不可逆的 MAO-B 抑制劑）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）、triptans(包括 sumatriptan) 併用，可能會導至血清素症候群（Serotonin Syndrome）。
能促進血清素作用的藥物
SSRIs 製劑會降低癲癇發作閾值，與其他會降低癲癇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)、抗精神病劑 (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

金絲桃 (Hypericum perforatum) 。
SSRIs 製劑與含金絲桃 (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 5.1 節警語 / 注意事項）

出血
當 Escitalopram 與口服抗凝血劑併用時，會改變抗凝血的結果。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 5.1 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 5.1 節警語 / 注意事項）

酒精
Escitalopram 與酒精併用，並未發現任何藥效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 藥物動力學上之影響

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，雖然只有少部份的量。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 抑制劑) 併用時會增加 Escitalopram 的血中濃度 (大約 50%)。Escitalopram 與 cimetidine (大約一般酵素抑制劑) 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 抑制劑 (例如：omeprazole, fluoxetine, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) 或 cimetidine 併用時須小心注意。依據臨床評估而降低 escitalopram 之劑量是必要的。

Escitalopram 對其他藥物藥物動力學上之影響

Escitalopram 為 CYP2D6 酵素抑制劑，所以當 Escitalopram 併用主要藉由此種酵素新陳代謝且治療指數狹窄的藥物 flecainide,propafenone 及 metoprolol(用於心臟衰竭)，這些主要藉由 CYP2D6 酵素新陳代謝之 CNS 作用藥物如抗抑鬱劑，desipramine, clomipramine, nortryptiline 或精神所用藥如 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 酵素之受抑制的血值會增加兩倍。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。

8. 副作用 / 不良反應

副作用最常發生在治療的第一或第二週間，通常在持續治療後強度及頻率會逐漸減輕。

8.1 臨床重要副作用 / 不良反應

不良反應表

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舉如下。

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
病變		
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
	不常見	女性：性冷淡
	不常見	齒牙、煩躁、緊張無聊、恐慌發作、疑難
	少見	攻擊、人格解體、幻覺、狂躁、自殺想法、自殺行為 ¹
神經系統病變	普通	失眠、嗜睡、眩暈、感覺異常
	不常見	顫抖
	少見	味覺喪失、睡眠失常、昏厥
	未知	肌肉動症、運動性疾病、痙攣、靜坐困難 ¹
視覺障礙	不常見	瞳孔放大、視力障礙
耳疾和迷路障礙	不常見	耳鳴
心臟疾病	不常見	心跳過速
	不常見	心悸
	未知	延緩QT延長
血管障礙	未知	姿勢性低血壓
呼吸、胸腔和縱膈腔疾病	普通	鼻炎炎、打呵欠
腸腔疾病	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	腸胃出血 (包括黑腸出血)
肝膽疾病	普通	肝、肝功能檢查不正常
皮膚和皮下組織病變	不常見	紅腫疹、疣、紅疹、瘙癢
	未知	瘀血、血管性水腫
肌肉組織、結締組織和骨骼病變	普通	關節痛、肌痛症
腎臟和泌尿道病變	未知	尿滯留
生殖系統和胸部病變	不常見	男性：射精異常、性無能
	不常見	女性：子宮出血、經血過多
	未知	乳質分泌物現象
		女性：產後出血 ¹
		男性：陰莖勃起異常
一般的障礙	普通	發熱、發熱
	不常見	水腫

¹ SSRIs 的治療曾有這些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圖及自殺行為的病例 (參考 5.1 節)。

³ 此為 SSRI/SNRI 治療類別已通報事件

8.3 上市後經驗

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。在健康受試者的一個雙盲、安慰劑對照之 ECG 研究，QTc (Fridericia-corrected) 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 及 TCAs 的病人會增加骨折風險，此風險之導致機轉不明。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

SSRI/SNRI 的停用 (特別是突然的) 通常會造成戒斷症狀。暈眩、戒煙障礙 (包括失眠和電氣敏感)、睡眠障礙 (包括失眠和噩夢)、不安或焦慮、噁心和/或嘔吐、頭暈、眩暈、發汗、頭痛、眩暈、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，這些症狀是從輕到中度，並且自己會痊癒的 (self-limiting)，不過，在一些病人當中，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 3.1 和 5.1 節)。

9. 過 量

9.1 過 量

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。在大多數的案例是輕微的症狀或是毫無症狀。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 (從暈眩、顫抖、煩躁不安到血清素症候群、痙攣、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 (低血鉀症、低血鈉症) 有關。

治療

並無專一性解毒劑，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胃洗方式並考慮採用活性炭，建議監測心臟及生命跡象上一般的症狀支持療法。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Escitalopram 是一種選擇性 serotonin(5-HT) 再吸收抑制劑，對主要的結合部位具有高親和力，它也會以低了 1000 倍的親和力結合到血清素運輸蛋白上的部位。血清素運輸蛋白的異位調節促進 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-HT₁、5-HT₂、多巴胺 D₁、D₂ receptors，α₁、α₂、β₁-adrenoceptors，histamine H₁，muscarinic cholinergic，benzodiazepine，及 opioid receptors 沒有親和力或有較低之親和力。

Escitalopram 是消旋體 (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-異構物並非毫無活性，而是拉開 S-異構物提供血清素的功效，其隨之產生的藥理特性。

10.2 藥效藥理特性

藥理分類：Pharmcotherapeutic group：抗抑鬱劑，選擇性血清素再吸收抑制劑；ATC-code：N 06 AB10

10.3 臨床前安全訊息

Escitalopram 並沒有執行一系列完整的急性性臨床前研究，由於使用 Escitalopram 及 Citalopram 在老鼠的毒理動力學及毒理學的劑量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數週後，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清濃度有關聯而與系統性曝露量較無關。當 Escitalopram 之 AUC 值為這些床作用之 3 到 4 倍時，其最大安全值之安坪血中濃度遠超過 (8 倍) 其臨床作用之濃度，活性 S-異構物這臨床作用之 AUC 值為 Citalopram 的 6-7 倍。這些發現可能與過度影響生物基因胺酸 (biogenic amines) 有關，如二胺到一胺之選擇作用，結果產生影響血流動學的作用 (降低冠狀動脈血流) 及缺血。然而正確的心臟毒性致病機轉並不清楚，使用 Citalopram 的臨床經驗並未指出這些發現具有臨床相關性。

在老鼠使用 Escitalopram 及 Citalopram 治療一段期間後，在一些組織如心臟、副腎、呼吸系統與腎囊會增加。在男性的副腎及脾臟也有類似的發現，這些作用在治療停止後會消失。磷脂 (phospholipidosis) 累積在動物發現有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，在老鼠產生生殖毒性作用 (降低胎兒體重並且可逆的延遲骨齡發育) 之 AUC 值遠超過臨床治療劑量之值。暫時發生率並無增加，適晚期及產後試驗，顯示出在使胚胎剛存活的低之 AUC 值遠超過臨床治療劑量之值。

動物數據顯示出一些 SSRI 導致生育力指數及妊娠指數降低，著床數量減少及精子異常者的暴露量遠超過人體的暴露量。沒有 escitalopram 用於動物的相關數據。

11. 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 T_{max}) 為 4 小時，如同 racemic citalopram，Escitalopram 口服生體可用率也均為 80%。

分佈

口服投與後擬似分佈體積 (V_{d,ss}) 均為 12–26L/kg，Escitalopram 及其主要代謝物與血中蛋白結合低於 80%

生物轉化

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，另一方式為氮可能被氧化形成 N-oxide 之代謝物。原型及其代謝物部分地以尿基酸化合物排出。多劑量投與後 demethyl 代謝物之平均濃度通常為 Escitalopram 濃度的 28-31%，didemethyl 則 <5%。

Escitalopram 主要藉由酵素 CYP2C19 轉化成 demethylated 之代謝物，另一些可能由酵素 CYP3A4 及 CYP2D6 作用。

排除

多劑量投與後排除半衰期 (t_{1/2}) 均為 30 小時，口服血漿清除率 (CL_{ss}) 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。

穩定性

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 5nmol/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 較年輕且健康之患者提高約 50% (參考 3.3 節特殊族群用法用量)。

肝功能受損者

Escitalopram 於輕度或中度肝功能受損病人 (Child-Pugh A 級及 B 級) 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 3.3 節特殊族群用法用量)

腎功能受損者

racemic citalopram 使用於腎功能受損者 (CLcr10-53 ml/min) 發現有較長之半衰期，並稍微增加其血中濃度，代謝物的血漿濃度並未做研究，但他們可能會升高，(參考 3.3 節特殊族群用法用量)。

多形性

曾發現缺乏 CYP2C19 代謝酵素病人其 Escitalopram 之血中濃度為正常者的兩倍，缺乏 CYP2D6 代謝酵素病人曝露量沒發現有顯著變化 (參考 3.3 節特殊族群用法用量)。

12. 臨床試驗資料

臨床療效

憂鬱症

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 可有效地用於重鬱症的急性治療。

Escitalopram 10mg 及 20mg 之抗抑鬱效果在治療的兩週後一樣早顯現。於治療 8 週後比較，escitalopram 20mg 的效果較 citalopram 40mg 佳。於 escitalopram 劑量反應關係中，從明顯地看到嚴重抑鬱之病人對於較高劑量 escitalopram(20mg) 的反應比常用之劑子的起始劑量 (10mg) 更好。

在一個 escitalopram 10mg 對照 citalopram 20mg 對照之雙盲不盲性試驗的長期 (24 週) 的試驗中，約有一半以 escitalopram 治療的病人副作用而退出試驗。在長期預防復發的研究中，於前 8 週以開放標籤 (Open-label) 之研究設計投與 Escitalopram 每天 10 毫克或 20 毫克，並給予反應的 274 個病人，接著隨機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才復發。

恐慌症

Escitalopram 用於恐慌症之療效已於 10 週彈性劑量，以每日 5-20mg escitalopram 對照安慰劑及每日 10-40mg racemic citalopram 之研究被證實。以發作頻率，嚴重性，發作時間及伴隨之症狀集作為評量基準，顯示 escitalopram 於統計意義上優於安慰劑。在大部份之療效評量基準下，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 週) 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 / 天及 escitalopram 5 毫克及 10 毫克。授予 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 (ps<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試驗中，其反應率為 58.1% 比 40.3%(臨床惡化退步指數 < CGI-I > 分數為 1 或 2) 緩解率為 24.8% 比 12.9%(臨床惡化程度指數 < CGI-I > 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。

從一個為期 8 週的類似設計試驗包含了 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) 改善及緩解率為 37.1% 和 20.8%。研究顯示持續性療效於第一週即被觀察到，在第四個試驗中 (12 週)，此試驗也包括了 paroxetine，escitalopram 10mg/ 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 短暫的停藥症狀皆被發現。

在一個 24 至 36 週針對前 12 週開放性標籤治療 (open label treatment) 有反應的 373 位病人之隨機雙盲性試驗中顯示 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要量表上有所差異，在 NIMH-OCS 份會上也有差異。在觀察案例的分析中發現，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，藉由初步結果顯示，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要量表和 NIMH-OCS(10 毫克 / 每天 (p<0.01) 和 20 毫克 / 每天 (p<0.001) escitalopram) 等被觀察發現，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加有效。

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 (雙盲安慰劑隨機分組控制式實驗) 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意義，以 SF-36 和 SDS 評估。

13. 包裝及隨存

13.1 包裝

2-1000 粒鋁箔盒裝

13.2 效期

3 年

13.3 儲存條件

避免並於 25℃ 下儲存

15. 其他

15.1 配伍禁忌

無

15.2 重要之特別注意事項

何從未使用劑量或藥物之劑型應依當地法令要求。

製造廠：H. Lundbeck A/S

廠址：Outflavej 9, 2500 Valby, Denmark

總經銷：和華生技藥業股份有限公司

地址：台北市敦化北路 311 號

經銷廠商：和安股份有限公司

地址：台北市復興北路 164 號 6 樓

電話：02-27133260

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：林佩箴

聯絡電話：(02)2787-8244

傳真：(02)2653-2071

電子郵件：peichen28@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111年11月28日

發文字號：衛授食字第1110806673號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請藥品許可證「得緒安膜衣錠10毫克」(衛署藥輸字第025090號)仿單依衛授食字第1111402200號函變更一案(案號：1110806673)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年5月18日和(登)字第1110518-201號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：仿單變更，核定本詳如「藥品電子結構化仿單平台」。
- 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 薛瑞元