

抑鬱錠 10毫克 Epram Tablets 10mg

G-9450

衛署藥製字第 048506 號
本藥須由醫師處方使用

藥品名稱：

Epram 10mg Film-Coated Tablets

成份：

主成份：Escitalopram 10mg (as Oxalate)

10mg之錠劑可平均分為兩半

臨床資訊(依文獻記載)：

適應症

憂鬱症之治療及預防復發。

用法用量

憂鬱症：

常用劑量為每日10毫克，依各別患者狀況，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。每日劑量超過20毫克之安全性未被證實。Escitalopram 以每日單一劑量投與，單獨或與食物併服皆可。

老年人（超過65歲者）：

開始治療時，建議將常用劑量減半投與，並應考慮降低最大劑量。（參考藥物動力學性質）。

孩童及青年（小於18歲者）：

Epram不可用於18歲以下之孩童及青少年的治療。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：

輕微或中度的腎功能受損患者，毋須調整劑量，但對於嚴重腎功能受損患者(Ccr小於30ml/min)須小心注意。（參考藥物動力學性質）

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，依各別患者狀況，劑量可增加至每日10毫克（參考藥物動力學性質）。

缺乏代謝酵素CYP2C19

已知缺乏CYP2C19代謝酵素之患者，在治療的前2週內，建議初始劑量為每日5毫克，依各別患者狀況，劑量可增加至每日10毫克（參考藥物動力學性質）。

停藥症狀

當停止以Escitalopram治療時，須在1或2週之期間，逐漸降低劑量，以避免可能產生之停藥症狀。（參考特別警語和注意事項）

禁忌症(依文獻記載)

對Escitalopram或其它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。（參考交互作用）

禁止與pimozide併用

特別警語和注意事項

18歲以下之孩童及青少年

本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，若臨床上需要使用，則應謹慎觀察自殺徵象的出現。

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

有些伴有恐慌症之患者，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。（參考用法用量）

癱瘓發作

任何患者產生癱瘓症狀時，本藥必須停用。SSRIs製劑應避免使用於患有不穩定癱瘓之病人，若癱瘓患者病情已被控制時，使用本品必須小心監測。若癱瘓發作頻率增加時，SSRIs製劑應停用。

躁動症

SSRIs製劑應小心地使用於有躁動症/輕度躁動症病史之患者。病人處於躁動期時SSRIs製劑應停用。

糖尿病

糖尿病患者使用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

服藥期間應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為。自殺意念可能來自於抑鬱本身，而且可能會持續直至病情有顯著改善，此改善可能是自發性或持續治療造成。當病人以抗憂鬱藥物治療時應嚴密監視患者之憂鬱症情形是否加重或出現自殺傾向（自殺意念行為），特別是在一開始治療的時候。當治療其他精神疾病時，因可能同時伴有憂鬱症，也應嚴密測患者之情形。

低血鈉

服用SSRIs製劑引起低血鈉是很罕見的，可能是由於抗利尿荷爾蒙分泌不平衡(SIADH)所引起，一般在停止治療時即可恢復。高危險群如老人、肝硬化患者或併用已知會造成低血鈉的藥物患者，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：瘀斑、紫斑。建議患者使用SSRIs製劑時應小心注意，尤其併用口服抗凝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、dipyridamide】及病人已知有出血傾向者。

ECT治療

受限於臨床合併使用電擊治療經驗不足，ECT治療併用SSRIs製劑時，亦必須小心注意。

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。（參考交互作用）

與非選擇性、不可逆的MAO抑制劑併用請參考交互作用

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Sumatriptan或其他triptans、tramadol及tryptophan時必須小心注意。曾有罕見案例發生在患者併用SSRIs製劑與血清素作用劑時引起血清素症候群(Serotonin Syndrome)的報告。如果合併使用時引起精神亢奮、震顫、肌陣攣症、體溫過高等症狀時，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，並且即予症狀治療。

St. John's Wort

SSRIs製劑與含St. John's Wort (Hypericum perforatum)之草本療法併用時，可能會使不良反應發生率增加。（參考交互作用）

停藥症狀

當停止以Escitalopram治療時，須在1或2週之期間，逐漸降低劑量，以避免可能產生之戒斷症狀（參考用法用量）

冠狀心臟病

受限於臨床經驗不足，使用於冠狀心臟病時，必須小心注意（參考臨床前安全訊息）

交互作用

藥效動力學交互作用(依文獻記載)

併用禁忌

非選擇性的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MAOIs (Non-selective monoamine oxidase inhibitor) 製劑，及在患者最近才停用SSRIs製劑，且立即開始使用MAOIs製劑。有一些案例是患者會產生血清素症候群(Serotonin Syndrome)。（參考副作用）

Escitalopram與非選擇性的MAOIs製劑為併用禁忌。Escitalopram須在不可逆的MAOIs製劑停用14天後，以及在可逆的MAOIs製劑(RIMA)，moclobemide至少停用1天後方可投與。若須投與非選擇性的MAOIs製劑須在Escitalopram停用7天後才可使用。

Pimozide

單一劑量之pimozide 2mg與混旋的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citalopram與pimozide不可併用。

不妥的併用

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。（參考特別警語和注意事項）

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。

併用之注意事項

Selegiline

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。Selegiline達10毫克/天之劑量曾經安全地與混旋之Citalopram併用。

血清素作用劑

與血清素作用劑(例如：tramadol, sumatriptan及其他triptans)併用，可能會導致血清素症候群(Serotonin Syndrome)。

降低癱瘓發作閾值的藥物

SSRIs製劑會降低癱瘓發作閾值，與其他會降低癱瘓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。

St. John's Wort

SSRIs製劑與含St. John's Wort (Hypericum perforatum)之草本療法併用時，可能會使不良反應發生率增加。（參考特別警語和注意事項）

出血

當Escitalopram與口服抗凝劑併用時，會改變抗凝血的效果。當病人正在服用口服抗凝劑時，無論開始或停止併用Escitalopram，皆必須小心監測凝血功能。

（參考特別警語和注意事項）

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的交互作用。然而，如同其他精神類藥物，與酒精併用是不適當的。

藥物動力學的交互作用(依文獻記載)

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，雖然只有少部份的劑量。主要代謝物S-DCT(dimethylated escitalopram)之代謝，似乎部分藉由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(中度一般酵素抑制劑)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的影響

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如flecainide, propafenone及metoprolol(用於心臟衰竭)，或一些主要藉由CYP2D6酵素新陳代謝之CNS作用藥物如抗抑鬱劑，desipramine, clomipramine, nortryptiline或精神用藥如resperidone, 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酵素之受體質的血漿值會增加兩倍。

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。

懷孕及授乳

懷孕

在老鼠身上使用Escitalopram進行生殖毒性試驗時，觀察到胚胎毒性作用，但並沒有發現會增加畸形的發生率。（參考前臨床安全訊息）

僅少數的臨床資料顯示Escitalopram是可以使用在孕婦。因此Escitalopram不應使用在孕婦，除非已經過風險/益處之謹慎評估後仍然覺得必須投與。

當懷孕婦女於妊娠第3期投予SSRIs時可能導致包括新生兒產生神經性行為失調的效應。投予SSRIs於懷孕婦女直到生產時，報告顯示新生兒曾有下列作用發生：煩躁，顫抖，肌張力過高，肌肉張力增加，時常哭泣，吸吮困難或睡眠困難。這些情況也可能是血清素作用或戒斷症狀。若投予懷孕婦女SSRIs時決不可突然停藥。

授乳

Escitalopram被預計會排泄至乳汁中，因此於治療期間不建議哺乳。

影響駕駛和機械操作能力

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減少判斷力或技能。所以患者對於這種會影響他們開車及操作機器能力的潛在風險應該小心注意。

副作用

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弱。一些病人長期投與後突然停用SSRIs製劑，會產生戒斷症狀。雖然停用可能引起戒斷症狀，但在有效的前臨床及臨床試驗的證據中，並未指出SSRIs製劑會造成藥物依賴。一些病人突然停止使用Escitalopram治療時曾發生或斷症狀(暈眩、頭痛及噁心)，大部分的症狀是輕微且自己會痊癒的(self-limiting)。建議以超過1-2週之期間，逐漸停用，以避免戒斷反應。在雙盲、安慰劑控制、研究於憂鬱症、恐慌症、社交焦慮症及泛焦慮症之臨床試驗中，Escitalopram之副作用發生頻率高於安慰劑治療組者，列於如下，所列之出現率並未經過安慰劑校正(Placebo-correct)。

代謝和營養異常	發生率>1/100, <1/10	食慾降低
精神異常	發生率>1/100, <1/10	性慾降低, 性冷感(女性)
神經系統障礙	發生率>1/100, <1/10	失眠、嗜睡、暈眩
呼吸系統、胸部及縱膈的障礙	發生率>1/1000, <1/100	味覺障礙、睡眠障礙
胃腸道系統障礙	發生率>1/100, <1/10	噁心、嘔吐、便秘
皮膚及皮下組織異常	發生率>1/100, <1/10	多汗
生殖系統及乳房異常	發生率>1/100, <1/10	射精困難、陽痿
一般的障礙	發生率>1/100, <1/10	疲勞、發燒

下列副作用適用於SSRIs類之製劑

代謝和營養異常	低血鈉、抗利尿尿素(ADH)分泌不正常
精神異常	幻覺、躁動、紊亂、精神亢奮、焦慮、失去人性、恐慌症發作、神經質
神經系統障礙	癱瘓、震顫、運動障礙、血清素症候群
視覺障礙	視覺異常
血管障礙	姿態性低血壓
胃腸道系統障礙	噁心、嘔吐、口乾、下痢、無食慾
肝-膽異常	肝功能檢查結果異常
皮膚及皮下組織異常	紅腫、斑狀出血、瘙癢、血管水腫、流汗
肌肉骨骼及結締組織障礙	關節痛、肌痛
腎及尿道異常	尿滯留
生殖系統及乳房異常	乳溢、性功能障礙包括陽痿、射精困難、性冷感。
全身性異常及授與部位狀況	失眠、暈眩、疲倦、嗜睡、過敏反應

過量

毒性

服用Escitalopram過量的臨床資料有限，但是曾有服用劑量達190毫克時，並無任何嚴重症狀的報導。

症狀

服用racemic citalopram (>600毫克) 過量的症狀包括暈眩、震顫、激動、嗜睡、無意識、癱瘓、心悸、改變ECG之ST-T，並且使QRS波變寬、延長QT區間、節律不整、呼吸不順暢、嘔吐、橫紋肌溶解、代謝性酸中毒、低血鉀。預測Escitalopram過量將引起相似之症狀。

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洗胃方式並考慮投與活性炭，建議監測心臟及生命跡象加上一般的症狀支持療法。

藥理作用(依文獻記載)

藥物動力學性質

藥物分類Pharmacotherapeutic group: 抗憂鬱劑，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，藥理及臨床功效的作用機轉是抑制5-HT的再吸收。

Escitalopram對許多接受器包括5-HT_{1A}、5-HT₂、DAD₁及D₂ receptors, α_1 -, α_2 -, β -adrenoceptors, histamine H₁, muscarine cholinergic, benzodiazepine, 及opioid receptors 沒有親和力或有較低之親和力。

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，很明顯地看到嚴重抑鬱的病人對於較高劑量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，並將有反應的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。

藥物動力學特性

吸收

幾乎完全吸收且不受食物影響。單劑量投與後到達最高血中濃度的平均時間值(Mean T_{max})為4.58小時，曲線下面積AUC_{0-∞}為474 hr*ng/mL、AUC₀₋₁₂為449 hr*ng/mL，最高血中濃度為(C_{max})為11.1 (ng/mL)，如同racemic citalopram，Escitalopram口服生體可用率也約為80%。

分佈

口服投與後擬似分佈體積(V_d, g/f)約為12-26L/kg，Escitalopram及其主要代謝物與血中蛋白結合低於80%。

生物轉換

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，另一方式為與氧可能氧化形成N-oxide之代謝物。原型及其代謝物部分地以尿苷酸化合物排出。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轉換代謝成demethylated之代謝物，另一些可能由酵素CYP3A4及CYP2D6作用。

排除

單劑量投與後排除半衰期(t_{1/2} β)約為34.3小時，口服血漿廓清率(Cl_{oral})約為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份由尿液排出。

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)。

老年患者(>65歲) Escitalopram在老年患者排除速度似乎較年輕患者慢，AUC較年輕且健康之志願者高約50% (參考用法用量)

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患高出60%。

腎功能受損者

Escitalopram使用於腎功能受損者(CLcr 10-53 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被研究，但他們可能會升高，(參考用法用量)

多形性

曾發現缺乏CYP2C19代謝酵素患者其Escitalopram之血中濃度為正常者的兩倍，缺乏CYP2D6代謝酵素患者暴露量沒發現有顯著變化(參考用法用量)。

臨床前安全訊息

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，因此所有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較無關。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)具臨床作用之濃度，活性S-異構物達臨床作用之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，如二級到一級之藥理作用，結果產生影響血流動力學的作用(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，在一些組織如肺、副睪、肝臟其磷脂含量會增加。在男性之副睪及肝臟也有類似的發現。這種作用在治療停止後會消失。磷脂(phospholipidosis)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骼發育)之AUC值遠超過達臨床治療量之值。

畸形發生率並無增加，過產期及產後試驗，顯示出在使授乳期存活率降低之AUC值遠超過達臨床治療量之值。

產品資訊

配伍禁忌

無

貯存特別注意項目

避光並於25°C以下儲存

包裝

2-1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝

委託者：東竹有限公司

製造廠：

健亞生物科技股份有限公司

新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路一號

IT09702