

離憂膜衣錠 10 毫克 Leeyo F.C. Tablets 10 mg

G-10213 衛署藥製字第 049629 號

編號：E158

成分、含量：Each tablet contains：Escitalopram oxalate 12.77 mg
(eq. to Escitalopram 10 mg)

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：本藥須由醫師處方使用

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)：Escitalopram 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 30 ml/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(依文獻記載)

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)

癲癇發作：任何患者產生癲癇症狀時，本藥必須停用。SSRIs 製劑應避免使用於患有不穩定癲癇之病人，若癲癇患者病情已被控制時，使用本品必須小心監測。若癲癇發作頻率增加時，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。自殺意圖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測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，因可能同時伴有憂慮症，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。

ECT 電療：受限於臨床合併使用電擊治療經驗不足，ECT 電療併用 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

併用禁忌(依文獻記載)

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 oxides 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。單一劑量之 pimzoide 2 mg 與混旋的 citalopram 40 mg/天併用 11 天會造成 primzoide 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，primzoide 與 citalopram 的合併使用造成 QTc 間隔的平均增值大約 10 msec(毫秒)。由於其產生之交互作用被發現於低劑量的 promzoide，因此 citalopram 與 primzoide 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，可能會導至血清素症候群(Serotonin Syndrome)。

降低癲癇發作閾值的藥物：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。

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 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 或精神病用藥如 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 酵素之受酶質的血漿值會增加兩倍。

CH0016

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(依文獻記載)

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 被預計會排入乳汁中，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(依文獻記載)

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 治療時曾發生戒斷症狀(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-corrected)。

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、性冷淡(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、胸部及縱隔的障礙	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	鼻竇炎、哈欠
皮膚及皮下組織異常	發生率 >1/100, <1/10	噁心
生殖系統及乳房異常	發生率 >1/100, <1/10	下痢、便秘
一般的障礙	發生率 >1/100, <1/10	多汗
		射精困難、陽痿
		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、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、腹瀉、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、搔癢、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	乳漏、性功能障礙包括陽痿、射精困難、性冷淡
全身性異常及授與部位狀況	失眠、頭暈、疲勞、嗜睡、過敏反應

過量(依文獻記載)

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)

藥效動力學性質：藥物分類 Pharmacotherapeutic group：抗憂鬱劑，選擇性血清素再吸收抑制劑 ATC-code: N06 AB10

作用機轉：Escitalopram 為一選擇性 serotonin (5-HT)₂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(依文獻記載)

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 10 mg 及 20 mg 之抗抑鬱效果在治療的兩週後一樣明顯。於治療 8 週後比較，escitalopram 20 mg 的效果較 citalopram 40 mg 佳。於 escitalopram 劑量反應關係中，很明顯地看到嚴重抑鬱之病人對於較高劑量 escitalopram (20 mg)的反應比常用之投予的起始劑量(10 mg)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(依文獻記載)

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, β /F)約為 12 ~ 26 L/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分由尿液排出。

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 50 nmol/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(CL_{cr} 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 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，週產期及產後試驗，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 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

 **中國化學製藥股份有限公司新豐工廠**
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 (A)

CH0016