エスシタロプラムシュウ酸塩

レクサプロ®錠 10mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

持田製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MLD-55 は、ルンドベック社によって開発され、2001 年にスウェーデンで初めて「大うつ病性障害」および「パニック障害」の適応症で承認された。その後、相互認証手続によって、デンマークを含むヨーロッパ全土で承認され、2014 年 2 月現在、米国、英国、カナダ、オーストラリアなど世界 98 の国と地域で承認されている。

MLD-55 は、ヨーロッパを含むほとんどの国で、大うつ病性障害、パニック障害、社交不安障害、全般性不安障害、強迫性障害の適応症で承認されている。また、米国では、大うつ病性障害と全般性不安障害の適応症で承認されている。

2014 年 2 月現在、「大うつ病性障害」については 97 の国と地域、「パニック障害」については 90 の国と地域、「社交不安障害」については 84 の国と地域、「全般性不安障害」については 86 の国と地域、「強迫性障害」については 74 の国と地域で承認されている。また、2010 年 11 月には、スウェーデンで「月経前不快気分障害」の適応症が承認された。

外国における承認状況を表 1.6-1 に、主要な用法用量を表 1.6-2 に示した。また、別添 1 として米国の添付文書および日本語訳、別添 2 として欧州の添付文書および日本語訳、別添 3 として製品特性概要（SPC）を添付した。

表 1.6-1 外国における承認状況または承認日 [1/4]

国名または地域名	承認年月日（効能・効果別）					
	大うつ病性障害	パニック障害	社交不安障害	強迫性障害	全般性不安障害	月経前不快気分障害
アルジェリア	2007/7/9	2007/7/9	2007/7/9	－	2007/7/9	－
アルゼンチン	2002/10/14	2002/10/14	2004/9/28	2007/12/20	2004/9/28	－
アルメニア	2009/12/7	2009/12/7	2009/12/7	2012/9/18	2009/12/7	－
アルバ	2006/10/5	－	2006/10/5	－	2006/10/5	－
オーストラリア	2003/9/11	－	2005/9/19	2007/4/27	2005/9/19	－
オーストリア	2002/6/18	2002/6/18	2004/4/24	2007/2/13	2006/2/3	－
アゼルバイジャン	2007/9/18	2007/9/18	2013/6/12	2013/6/12	2013/6/12	－
バーレーン	2003/3/1	2003/3/1	－	－	－	－
ベラルーシ	2003/11/27	2003/11/27	2008/11/6	2011/4/26	2008/11/6	－
ベルギー	2002/7/29	2002/7/29	2004/8/9	2007/5/7	2006/2/6	－
ボリビア	2005/6/23	－	－	2008/3/3	－	－
ブラジル	2002/9/18	2002/9/18	2005/10/3	2009/4/20	2005/10/3	－
ブルガリア	2002/8/1	2002/8/1	2005/8/3	2007/8/6	2006/4/4	－
カナダ	2004/12/24	－	－	2008/8/28	2006/11/29	－
チリ	2003/4/29	2004/6/25	2004/6/25	2009/5/12	2004/6/25	－
中国	2005/8/31	2007/4/6	－	－	－	－
コロンビア	2003/4/2	2003/4/2	2005/6/1	2008/6/5	2005/8/1	－
コスタリカ	2003/5/13	2008/8/1	2006/6/14	2009/5/26	2006/6/14	－

表 1.6-1 外国における承認状況または承認日 [2/4]

国名または地域名	承認年月日（効能・効果別）					
	大うつ病性障害	パニック障害	社交不安障害	強迫性障害	全般性不安障害	月経前不快気分障害
クロアチア	2002/12/20	2002/12/20	－	－	－	－
キュラソー島	2003/9/10	2003/9/10	2005/4/1	－	2005/4/1	－
キプロス	2006/8/31	2006/8/31	2006/8/31	2007/10/19	2006/8/31	－
チェコ	2002/11/6	2002/11/6	2004/6/24	2007/9/5	2006/4/12	－
デンマーク	2002/5/23	2002/5/23	2004/1/30	2007/3/26	2005/10/18	－
ドミニカ	2003/4/22	2003/4/22	2004/11/12	2008/2/28	2004/11/12	－
エクアドル	2003/7/31	2003/7/31	2004/10/6	2008/1/8	2004/10/6	－
エジプト	2003/9/2	2003/9/2	2011/11/2	2011/11/2	2011/11/2	－
エルサルバドル	2004/2/26	2004/2/26	2006/1/16	2009/5/11	2006/1/16	－
エストニア	2002/8/16	2002/8/16	2005/2/4	2007/8/24	2005/12/29	－
フィンランド	2003/1/22	2003/1/22	2003/12/22	2007/7/10	2006/2/8	－
フランス	2002/8/21	2002/8/21	2004/6/3	2007/7/13	2005/11/21	－
グルジア	2006/5/10	2006/5/10	2010/8/17	2010/8/17	2010/8/17	－
ドイツ	2003/4/8	2003/4/8	2004/2/17	2007/4/23	2006/1/26	－
イギリス	2002/6/10	2002/6/10	2004/3/19	2007/7/3	2005/11/8	－
ギリシャ	2004/8/26	2004/8/26	2004/8/26	2007/9/28	2006/8/24	－
グアテマラ	2003/6/4	2003/6/4	2005/8/17	2009/2/13	2005/8/17	－
ホンジュラス	2003/4/30	2003/4/30	2005/12/21	2009/8/18	2005/12/21	－
香港	2003/4/24	2003/4/24	2006/5/11	2008/2/21	2006/5/11	－
ハンガリー	2002/10/21	2002/10/21	2006/8/28	2008/4/7	2006/8/28	－
アイスランド	2002/5/31	2002/5/31	2004/1/19	2007/1/26	2005/11/15	－
インド	2003/3/26	2003/3/26	2008/3/11	－	2008/3/11	－
インドネシア	2006/7/18	2006/7/18	2010/5/26	2010/5/26	2010/5/26	－
イラク	－	2008/2/18	－	－	－	－
アイルランド	2002/10/11	2002/10/11	2004/4/16	2007/1/25	2005/11/4	－
イスラエル	2002/11/26	2002/11/26	2005/2/14	－	2005/2/14	－
イタリア	2003/9/30	2003/9/30	2006/6/7	－	2006/6/7	－
ジャマイカ	2004/1/15	2004/1/15	2006/2/16	2009/6/29	2006/2/16	－
日本	2011/4/22	－	－	－	－	－
ヨルダン	2004/10/24	2004/10/24	－	－	－	－
韓国	2004/12/7	2004/12/7	2004/12/7	2007/10/24	2004/12/7	－
クウェート	2002/11/18	2002/11/18	2009/4/13	2009/4/13	2009/4/13	－
キルギス	2010/4/21	2010/4/21	2010/4/21	－	2010/4/21	－
ラトビア	2002/8/5	2002/8/5	2005/6/15	2007/10/31	2006/4/3	－
レバノン	2003/7/1	2003/7/1	－	－	－	－
リトアニア	2002/4/2	2002/4/2	2005/7/8	2007/10/3	2006/3/2	－
ルクセンブルク	2002/7/31	2002/7/31	2004/7/30	2007/6/6	2006/3/10	－
マレーシア	2004/10/14	2004/10/14	2010/10/5	2010/10/5	2006/11/30	－
マルタ	2006/11/21	2006/11/21	2006/11/21	－	2006/11/21	－
メキシコ	2002/8/6	2002/8/6	2004/9/1	2007/7/13	2004/9/24	－
モロッコ	2007/4/25	2007/4/25	2007/4/25	－	2007/4/25	－

表 1.6-1　外国における承認状況または承認日 [3/4]

国名または地域名	承認年月日（効能・効果別）					
	大うつ病性障害	パニック障害	社交不安障害	強迫性障害	全般性不安障害	月経前不快気分障害
オランダ	2004/4/27	2004/4/27	2004/4/27	2007/4/5	2005/11/2	－
ニュージーランド	2002/11/28	－	2005/1/13	2006/10/13	2005/1/13	－
ニカラグア	2003/7/16	2003/7/16	2007/2/20	2009/12/1	2005/10/10	－
ノルウェー	2002/7/1	2002/7/1	2004/1/13	2007/5/9	2005/11/7	－
オマーン	2004/1/6	2004/1/6	2009/10/19	2009/10/19	2009/10/19	－
パキスタン	2003/8/6	2003/8/6	2003/8/6	2007/11/22	2003/8/6	－
パナマ	2004/10/21	2008/10/24	2008/10/24	2009/7/24	2008/10/24	－
パラグアイ	2006/6/22	2009/12/23	2009/12/23	2010/1/12	2009/12/23	－
ペルー	2003/4/22	2003/4/22	2005/12/12	2008/3/12	2005/12/12	－
フィリピン	2004/5/3	2004/5/3	2005/3/2	2008/2/20	2005/3/2	－
ポーランド	2004/2/27	2004/2/27	2006/4/11	2008/1/14	2008/1/14	－
ポルトガル	2003/2/21	2003/2/21	2003/12/3	2007/3/29	2005/9/22	－
カタール	2003/6/1	2003/6/1	2009/7/1	2009/7/1	2009/7/1	－
ルーマニア	2003/8/26	2003/8/26	2003/8/26	2007/8/17	2006/6/20	－
ロシア	2004/5/7	2004/5/7	2009/7/21	2010/10/18	2009/7/21	－
サウジアラビア	2003/11/1	2003/11/1	2008/6/13	2008/6/13	2008/6/13	－
セルビア	2003/11/10	2003/11/10	2007/9/26	2009/3/19	2007/9/26	－
シンガポール	2003/7/23	2003/7/23	－	2008/3/4	2007/8/31	－
スロバキア	2002/11/5	2002/11/5	2005/11/11	2007/8/13	2007/8/13	－
スロベニア	2003/4/7	2003/4/7	2004/12/10	2008/4/9	2008/4/9	－
南アフリカ	2004/5/28	－	－	－	－	－
スペイン	2003/1/31	2003/1/31	2004/2/17	2007/2/23	2006/1/30	－
スーダン	2004/12/22	2004/12/22	2008/4/1	2008/4/1	2008/4/1	－
スウェーデン	2001/12/7	2001/12/7	2003/2/21	2007/5/11	2005/12/16	2010/11/26
スイス	2001/12/21	2006/8/30	2004/9/22	2007/10/19	2006/2/16	－
シリア・アラブ共和国	2002/11/3	2002/11/3	－	－	－	－
台湾	2004/7/5	2004/7/5	2005/10/17	2008/5/9	2004/7/5	－
タジキスタン	2009/10/6	2009/10/6	2009/10/6	－	2009/10/6	－
タイ	2003/8/11	2003/8/11	2005/5/12	2008/6/12	2005/5/12	－
トリニダード・トバゴ	2003/10/9	2003/10/9	2005/4/1	－	2005/4/1	－
チュニジア	2006/12/20	2006/12/20	2006/12/20	－	－	－
トルコ	2003/6/10	2003/6/10	2004/1/13	2006/10/4	2004/1/13	－
ウクライナ	2003/9/9	2003/9/9	2005/12/15	2011/9/6	2003/9/9	－
アラブ首長国連邦	2003/1/14	2003/1/14	2012/7/24	2012/7/24	2012/7/24	－
ウルグアイ	2003/8/29	2003/8/29	2005/3/4	2009/12/10	2004/12/21	－
アメリカ	2002/8/14	－	－	－	2003/12/18	－

表 1.6-1　外国における承認状況または承認日 [4/4]

国名または地域名	承認年月日（効能・効果別）					
	大うつ病性障害	パニック障害	社交不安障害	強迫性障害	全般性不安障害	月経前不快気分障害
ウズベキスタン	2010/10/15	2010/10/15	2010/10/15	－	2010/10/15	－
ベネズエラ	2003/6/18	2005/6/9	2007/7/30	2008/7/18	2005/6/9	－
イエメン	2004/12/13	2004/12/13	－	－	－	－

－：未承認

表 1.6-2　主な外国における用法・用量

国名または地域名	販売名	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
アメリカ	Lexapro®	錠剤・ 5 mg 錠剤・10 mg 錠剤・20 mg 液剤・ 5 mg/5ml	大うつ病性障害 全般性不安障害	1 日 1 回、朝または夕方服用 初期用量:10 mg/日 推奨用量:10 mg/日 最大用量:20 mg/日
フランス	Seroplex®	錠剤・ 5 mg 錠剤・10 mg 錠剤・15 mg 錠剤・20 mg 液剤・20 mg/ml	大うつ病性障害 社交不安障害 全般性不安障害 強迫性障害	1 日 1 回服用 初期用量:10 mg/日 推奨用量:10 mg/日 最大用量:20 mg/日
			パニック障害	1 日 1 回服用 初期用量: 5 mg/日 推奨用量:10 mg/日 最大用量:20 mg/日
イギリス	Cipralex®	錠剤・ 5 mg 錠剤・10 mg 錠剤・20 mg 液剤・20 mg/ml	大うつ病性障害 社交不安障害 全般性不安障害 強迫性障害	1 日 1 回服用 初期用量:10 mg/日 推奨用量:10 mg/日 最大用量:20 mg/日
			パニック障害	1 日 1 回服用 初期用量: 5 mg/日 推奨用量:10 mg/日 最大用量:20 mg/日
ドイツ	Cipralex®	錠剤・10 mg 錠剤・20 mg 液剤・20 mg/ml	大うつ病性障害 社交不安障害 全般性不安障害 強迫性障害	1 日 1 回服用 初期用量:10 mg/日 推奨用量:10 mg/日 最大用量:20 mg/日
			パニック障害	1 日 1 回服用 初期用量: 5 mg/日 推奨用量:10 mg/日 最大用量:20 mg/日

別添 1　米国添付文書および日本語訳

別添 2　欧州添付文書および日本語訳

別添 3　製品特性概要（SPC）および日本語訳

別添１　米国添付文書および日本語訳

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use Lexapro® safely and effectively. See full prescribing information for Lexapro®.

Lexapro® (escitalopram oxalate) Tablets
Lexapro® (escitalopram oxalate) Oral Solution
Initial U.S. Approval: 2002

WARNING: Suicidality and Antidepressant Drugs
See full prescribing information for complete boxed warning.
Increased risk of suicidal thinking and behavior in children, adolescents and young adults taking antidepressants for major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Lexapro is not approved for use in pediatric patients less than 12 years of age (5.1).

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
- Warnings and Precautions (5.9) MM/YYYY

----------INDICATIONS AND USAGE----------
Lexapro® is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) indicated for:
- Acute and Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder (MDD) in adults and adolescents aged 12-17 years (1.1)
- Acute Treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD) in adults (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Lexapro should generally be administered once daily, morning or evening with or without food (2.1, 2.2).

Indication	Recommended Dose
MDD (2.1)	
Adolescents (2.1)	Initial: 10 mg once daily Recommended: 10 mg once daily Maximum: 20 mg once daily
Adults (2.1)	Initial: 10 mg once daily Recommended: 10 mg once daily Maximum: 20 mg once daily
GAD (2.2)	
Adults (2.2)	Initial: 10 mg once daily Recommended: 10 mg once daily

- No additional benefits seen at 20 mg/day dose (2.1).
- 10 mg/day is the recommended dose for most elderly patients and patients with hepatic impairment (2.3).
- No dosage adjustment for patients with mild or moderate renal impairment. Use caution in patients with severe renal impairment (2.3).
- Discontinuing Lexapro: A gradual dose reduction is recommended (2.4).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Tablets: 5 mg, 10 mg (scored) and 20 mg (scored) (3.1)
- Oral solution: 1 mg per mL (3.2)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Serotonin Syndrome and MAOIs: Do not use MAOIs intended to treat psychiatric disorders with Lexapro or within 14 days of stopping treatment with Lexapro. Do not use Lexapro within 14 days of stopping an MAOI intended to treat psychiatric disorders. In addition, do not start Lexapro in a patient who is being treated with linezolid or intravenous methylene blue (4.1).
- Pimozide: Do not use concomitantly (4.2).
- Known hypersensitivity to escitalopram or citalopram or any of the inactive ingredients (4.3).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Clinical Worsening/Suicide Risk: Monitor for clinical worsening, suicidality and unusual change in behavior, especially, during the initial few months of therapy or at times of dose changes (5.1).
- Serotonin Syndrome: Serotonin syndrome has been reported with SSRIs and SNRIs, including Lexapro, both when taken alone, but especially when co-administered with other serotonergic agents (including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone and St. John's Wort). If such symptoms occur, discontinue Lexapro and initiate supportive treatment. If concomitant use of Lexapro with other serotonergic drugs is clinically warranted, patients should be made aware of a potential increased risk for serotonin syndrome, particularly during treatment initiation and dose increases (5.2).
- Discontinuation of Treatment with Lexapro: A gradual reduction in dose rather than abrupt cessation is recommended whenever possible (5.3).
- Seizures: Prescribe with care in patients with a history of seizure (5.4).
- Activation of Mania/Hypomania: Use cautiously in patients with a history of mania (5.5).
- Hyponatremia: Can occur in association with SIADH (5.6).
- Abnormal Bleeding: Use caution in concomitant use with NSAIDs, aspirin, warfarin or other drugs that affect coagulation (5.7).
- Interference with Cognitive and Motor Performance: Use caution when operating machinery (5.8).
- Angle Closure Glaucoma: Angle closure glaucoma has occurred in patients with untreated anatomically narrow angles treated with antidepressants. (5.9)
- Use in Patients with Concomitant Illness: Use caution in patients with diseases or conditions that produce altered metabolism or hemodynamic responses (5.10).

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most commonly observed adverse reactions (incidence ≥ 5% and at least twice the incidence of placebo patients) are: insomnia, ejaculation disorder (primarily ejaculatory delay), nausea, sweating increased, fatigue and somnolence, decreased libido, and anorgasmia (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Forest Laboratories Inc. at 1-800-678-1605, or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Concomitant use with SSRIs, SNRIs or Tryptophan is not recommended (7.2).
Use caution when concomitant use with drugs that affect Hemostasis (NSAIDs, Aspirin, Warfarin) (7.6).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Pregnancy: Use only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus (8.1).
Nursing Mothers: Caution should be exercised when administered to a nursing woman (8.3)
Pediatric Use: Safety and effectiveness of Lexapro has not been established in pediatric MDD patients less than 12 years of age (8.4).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: Month Year

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: Suicidality and Antidepressant Drugs

1 INDICATIONS AND USAGE
- **1.1** Major Depressive Disorder
- **1.2** Generalized Anxiety Disorder

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- **2.1** Major Depressive Disorder
- **2.2** Generalized Anxiety Disorder
- **2.3** Special Populations
- **2.4** Discontinuation of Treatment with Lexapro
- **2.5** Switching a Patient To or From a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Intended to Treat Psychiatric Disorders
- **2.6** Use of Lexapro with Other MAOIs such as Linezolid or Methylene Blue

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- **3.1** Tablets
- **3.2** Oral Solution

4 CONTRAINDICATIONS
- **4.1** Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)
- **4.2** Pimozide
- **4.3** Hypersensitivity to escitalopram or citalopram

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- **5.1** Clinical Worsening and Suicide Risk
- **5.2** Serotonin Syndrome
- **5.3** Discontinuation of Treatment with Lexapro
- **5.4** Seizures
- **5.5** Activation of Mania/Hypomania
- **5.6** Hyponatremia
- **5.7** Abnormal Bleeding
- **5.8** Interference with Cognitive and Motor Performance
- **5.9** Angle Closure Glaucoma
- **5.10** Use in Patients with Concomitant Illness

6 ADVERSE REACTIONS
- **6.1** Clinical Trials Experience
- **6.2** Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- **7.1** Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)
- **7.2** Serotonergic Drugs
- **7.3** Triptans
- **7.4** CNS Drugs
- **7.5** Alcohol
- **7.6** Drugs That Interfere With Hemostasis (NSAIDs, Aspirin, Warfarin, etc.)
- **7.7** Cimetidine
- **7.8** Digoxin
- **7.9** Lithium
- **7.10** Pimozide and Celexa
- **7.11** Sumatriptan
- **7.12** Theophylline
- **7.13** Warfarin
- **7.14** Carbamazepine
- **7.15** Triazolam
- **7.16** Ketoconazole
- **7.17** Ritonavir
- **7.18** CYP3A4 and -2C19 Inhibitors
- **7.19** Drugs Metabolized by Cytochrome P4502D6
- **7.20** Metoprolol
- **7.21** Electroconvulsive Therapy (ECT)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- **8.1** Pregnancy
- **8.2** Labor and Delivery
- **8.3** Nursing Mothers
- **8.4** Pediatric Use
- **8.5** Geriatric Use

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
- **9.2** Abuse and Dependence

10 OVERDOSAGE
- **10.1** Human Experience
- **10.2** Management of Overdose

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- **12.1** Mechanism of Action
- **12.2** Pharmacodynamics
- **12.3** Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- **13.1** Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- **13.2** Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- **14.1 Major Depressive Disorder**
- **14.2** Generalized Anxiety Disorder

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- **16.1** Tablets
- **16.2** Oral Solution

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- **17.1** Information for Patients
- **17.2** FDA-Approved Medication Guide

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

1

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNINGS: SUICIDALITY AND ANTIDEPRESSANT DRUGS

Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of Lexapro or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. Lexapro is not approved for use in pediatric patients less than 12 years of age. *[See Warnings and Precautions: Clinical Worsening and Suicide Risk (5.1), Patient Counseling Information: Information for Patients (17.1), and Use in Specific Populations: Pediatric Use (8.4)].*

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Major Depressive **Disorder**

Lexapro (escitalopram) is indicated for the acute and maintenance treatment of major depressive disorder in adults and in adolescents 12 to 17 years of age [*see Clinical Studies (14.1)*].

A major depressive episode (DSM-IV) implies a prominent and relatively persistent (nearly every day for at least 2 weeks) depressed or dysphoric mood that usually interferes with daily functioning, and includes at least five of the following nine symptoms: depressed mood, loss of interest in usual activities, significant change in weight and/or appetite, insomnia or hypersomnia, psychomotor agitation or retardation, increased fatigue, feelings of guilt or worthlessness, slowed thinking or impaired concentration, a suicide attempt or suicidal ideation.

1.2 Generalized Anxiety Disorder

Lexapro is indicated for the acute treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD) in adults [*see Clinical Studies (14.2)*].

Generalized Anxiety Disorder (DSM-IV) is characterized by excessive anxiety and worry (apprehensive expectation) that is persistent for at least 6 months and which the person finds difficult to control. It must be associated with at least 3 of the following symptoms: restlessness or feeling keyed up or on edge, being easily fatigued, difficulty concentrating or mind going blank, irritability, muscle tension, and sleep disturbance.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Lexapro should be administered once daily, in the morning or evening, with or without food.

2.1 Major Depressive Disorder

Initial Treatment

Adolescents

The recommended dose of Lexapro is 10 mg once daily. A flexible-dose trial of Lexapro (10 to 20 mg/day) demonstrated the effectiveness of Lexapro [*see Clinical Studies (14.1)*]. If the dose is increased to 20 mg, this should occur after a minimum of three weeks.

Adults

The recommended dose of Lexapro is 10 mg once daily. A fixed-dose trial of Lexapro demonstrated the effectiveness of both 10 mg and 20 mg of Lexapro, but failed to demonstrate a greater benefit of 20 mg over 10 mg [*see Clinical Studies (14.1)*]. If the dose is increased to 20 mg, this should occur after a minimum of one week.

Maintenance Treatment

It is generally agreed that acute episodes of major depressive disorder require several months or longer of sustained pharmacological therapy beyond response to the acute episode. Systematic evaluation of continuing Lexapro 10 or 20 mg/day in adults patients with major depressive disorder who responded while taking Lexapro during an 8-week, acute-treatment phase demonstrated a benefit of such maintenance treatment [*see Clinical Studies (14.1)*]. Nevertheless, the physician who elects to use

Lexapro for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

2.2 Generalized Anxiety Disorder

Initial Treatment

Adults

The recommended starting dose of Lexapro is 10 mg once daily. If the dose is increased to 20 mg, this should occur after a minimum of one week.

Maintenance Treatment

Generalized anxiety disorder is recognized as a chronic condition. The efficacy of Lexapro in the treatment of GAD beyond 8 weeks has not been systematically studied. The physician who elects to use Lexapro for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

2.3 Special Populations

10 mg/day is the recommended dose for most elderly patients and patients with hepatic impairment.

No dosage adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment. Lexapro should be used with caution in patients with severe renal impairment.

2.4 Discontinuation of Treatment with Lexapro

Symptoms associated with discontinuation of Lexapro and other SSRIs and SNRIs have been reported [*see Warnings and Precautions (5.3)*]. Patients should be monitored for these symptoms when discontinuing treatment. A gradual reduction in the dose rather than abrupt cessation is recommended whenever possible. If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose but at a more gradual rate.

2.5 Switching a Patient To or From a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Intended to Treat Psychiatric Disorders

At least 14 days should elapse between discontinuation of an MAOI intended to treat psychiatric disorders and initiation of therapy with Lexapro. Conversely, at least 14 days should be allowed after stopping Lexapro before starting an MAOI intended to treat psychiatric disorders [*see Contraindications (4.1)*].

2.6 Use of Lexapro with Other MAOIs such as Linezolid or Methylene Blue

Do not start Lexapro in a patient who is being treated with linezolid or intravenous methylene blue because there is an increased risk of serotonin syndrome. In a patient who requires more urgent treatment of a psychiatric condition, other interventions, including hospitalization, should be considered *[see Contraindications (4.1)]*.

In some cases, a patient already receiving Lexapro therapy may require urgent treatment with linezolid or intravenous methylene blue. If acceptable alternatives to linezolid or intravenous methylene blue treatment are not available and the potential benefits of linezolid or intravenous methylene blue treatment are judged to outweigh the risks of serotonin syndrome in a particular patient, Lexapro should be stopped promptly, and linezolid or intravenous methylene blue can be administered. The patient should be monitored for symptoms of serotonin syndrome for 2 weeks or until 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue, whichever comes first. Therapy with Lexapro may be resumed 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

The risk of administering methylene blue by non-intravenous routes (such as oral tablets or by local injection) or in intravenous doses much lower than 1 mg/kg with Lexapro is unclear. The clinician should, nevertheless, be aware of the possibility of emergent symptoms of serotonin syndrome with such use *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

3.1 Tablets

Lexapro tablets are film-coated, round tablets containing escitalopram oxalate in strengths equivalent to 5 mg, 10 mg and 20 mg escitalopram base. The 10 and 20 mg tablets are scored. Imprinted with "FL" on one side and either "5", "10", or "20" on the other side according to their respective strengths.

3.2 Oral Solution

Lexapro oral solution contains escitalopram oxalate equivalent to 1 mg/mL escitalopram base.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

The use of MAOIs intended to treat psychiatric disorders with Lexapro or within 14 days of stopping treatment with Lexapro is contraindicated because of an increased risk of serotonin syndrome. The use of Lexapro within 14 days of stopping an MAOI intended to treat psychiatric disorders is also contraindicated [*see Dosage and Administration (2.5), and Warnings and Precautions (5.2)*].

Starting Lexapro in a patient who is being treated with MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue is also contraindicated because of an increased risk of serotonin syndrome [*see Dosage and Administration (2.6), and Warnings and Precautions (5.2)*].

4.2 Pimozide

Concomitant use in patients taking pimozide is contraindicated [*see Drug Interactions (7.10)*].

4.3 Hypersensitivity to escitalopram or citalopram

Lexapro is contraindicated in patients with a hypersensitivity to escitalopram or citalopram or any of the inactive ingredients in Lexapro.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Clinical Worsening and Suicide Risk

Patients with major depressive disorder (MDD), both adult and pediatric, may experience worsening of their depression and/or the emergence of suicidal ideation and behavior (suicidality) or unusual changes in behavior, whether or not they are taking antidepressant medications, and this risk may persist until significant remission occurs. Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment. Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18-24) with major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.

The pooled analyses of placebo-controlled trials in children and adolescents with MDD, obsessive compulsive disorder (OCD), or other psychiatric disorders included a total of 24 short-term trials of 9 antidepressant drugs in over 4400 patients. The pooled analyses of placebo-controlled trials in adults with MDD or other psychiatric disorders included a total of 295 short-term trials (median duration of 2 months) of 11 antidepressant drugs in over 77,000 patients. There was considerable variation in risk of suicidality among drugs, but a tendency toward an increase in the younger patients for almost all drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidality across the different indications, with the highest incidence in MDD. The risk differences (drug vs. placebo), however, were relatively stable within age strata and across indications. These risk differences (drug-placebo difference in the number of cases of suicidality per 1000 patients treated) are provided in **Table 1**.

TABLE 1	
Age Range	**Drug-Placebo Difference in Number of Cases of Suicidality per 1000 Patients Treated**
	Increases Compared to Placebo
<18	14 additional cases
18-24	5 additional cases
	Decreases Compared to Placebo
25-64	1 fewer case
≥65	6 fewer cases

No suicides occurred in any of the pediatric trials. There were suicides in the adult trials, but the number was not sufficient to reach any conclusion about drug effect on suicide.

It is unknown whether the suicidality risk extends to longer-term use, i.e., beyond several months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance trials in adults with depression that the use of antidepressants can delay the recurrence of depression.

All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases.

The following symptoms, anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, and mania, have been reported in adult and pediatric patients being treated with antidepressants for major depressive disorder as well as for other indications, both psychiatric and nonpsychiatric. Although a causal link between the emergence of such symptoms and either the worsening of depression and/or the emergence of suicidal impulses has not been established, there is concern that such symptoms may represent precursors to emerging suicidality.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to worsening depression or suicidality, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

If the decision has been made to discontinue treatment, medication should be tapered, as rapidly as is feasible, but with recognition that abrupt discontinuation can be associated with certain symptoms [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Families and caregivers of patients being treated with antidepressants for major depressive disorder or other indications, both psychiatric and nonpsychiatric, should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation, irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to health care providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers [*see also Patient Counseling Information (17.1)*]. Prescriptions for Lexapro should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

Screening Patients for Bipolar Disorder

A major depressive episode may be the initial presentation of bipolar disorder. It is generally believed (though not established in controlled trials) that treating such an episode with an antidepressant alone may increase the likelihood of precipitation of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Whether any of the symptoms described above represent such a conversion is unknown. However, prior to initiating treatment with an antidepressant, patients with depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression. It should be noted that Lexapro is not approved for use in treating bipolar depression.

5.2 Serotonin Syndrome

The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome has been reported with SNRIs and SSRIs, including Lexapro, alone but particularly with concomitant use of other serotonergic drugs (including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl,

lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, and St. John's Wort) and with drugs that impair metabolism of serotonin (in particular, MAOIs, both those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination) seizures, and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Patients should be monitored for the emergence of serotonin syndrome.

The concomitant use of Lexapro with MAOIs intended to treat psychiatric disorders is contraindicated. Lexapro should also not be started in a patient who is being treated with MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue. All reports with methylene blue that provided information on the route of administration involved intravenous administration in the dose range of 1 mg/kg to 8 mg/kg. No reports involved the administration of methylene blue by other routes (such as oral tablets or local tissue injection) or at lower doses. There may be circumstances when it is necessary to initiate treatment with an MAOI such as linezolid or intravenous methylene blue in a patient taking Lexapro. Lexapro should be discontinued before initiating treatment with the MAOI [*see Contraindications (4.1) and Dosage and Administration (2.5 and 2.6)*].

If concomitant use of Lexapro with other serotonergic drugs including, triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, buspirone, tryptophan and St. John's Wort is clinically warranted, patients should be made aware of a potential increased risk for serotonin syndrome, particularly during treatment initiation and dose increases.

Treatment with Lexapro and any concomitant serotonergic agents, should be discontinued immediately if the above events occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.

5.3 Discontinuation of Treatment with Lexapro

During marketing of Lexapro and other SSRIs and SNRIs (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), there have been spontaneous reports of adverse events occurring upon discontinuation of these drugs, particularly when abrupt, including the following: dysphoric mood, irritability, agitation, dizziness, sensory disturbances (e.g., paresthesias such as electric shock sensations), anxiety, confusion, headache, lethargy, emotional lability, insomnia, and hypomania. While these events are generally self-limiting, there have been reports of serious discontinuation symptoms.

Patients should be monitored for these symptoms when discontinuing treatment with Lexapro. A gradual reduction in the dose rather than abrupt cessation is recommended whenever possible. If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose but at a more gradual rate [*see Dosage and Administration (2.4)*].

5.4 Seizures

Although anticonvulsant effects of racemic citalopram have been observed in animal studies, Lexapro has not been systematically evaluated in patients with a seizure disorder. These patients were excluded from clinical studies during the product's premarketing testing. In clinical trials of Lexapro, cases of convulsion have been reported in association with Lexapro treatment. Like other drugs effective in the treatment of major depressive disorder, Lexapro should be introduced with care in patients with a history of seizure disorder.

5.5 Activation of Mania/Hypomania

In placebo-controlled trials of Lexapro in major depressive disorder, activation of mania/hypomania was reported in one (0.1%) of 715 patients treated with Lexapro and in none of the 592 patients treated with placebo. One additional case of hypomania has been reported in association with Lexapro treatment. Activation of mania/hypomania has also been reported in a small proportion of patients with major affective disorders treated with racemic citalopram and other marketed drugs effective in the treatment of major depressive disorder. As with all drugs effective in the treatment of major depressive disorder, Lexapro should be used cautiously in patients with a history of mania.

5.6 Hyponatremia

Hyponatremia may occur as a result of treatment with SSRIs and SNRIs, including Lexapro. In many cases, this hyponatremia appears to be the result of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), and was reversible when Lexapro was discontinued. Cases with serum sodium lower than 110 mmol/L have been reported. Elderly patients may be at greater risk of developing hyponatremia with SSRIs and SNRIs. Also, patients taking diuretics or who are otherwise volume depleted may be at greater risk [*see Geriatric Use (8.5*)]. Discontinuation of Lexapro should be considered in patients with symptomatic hyponatremia and appropriate medical intervention should be instituted.

Signs and symptoms of hyponatremia include headache, difficulty concentrating, memory impairment, confusion, weakness, and unsteadiness, which may lead to falls. Signs and symptoms associated with more severe and/or acute cases have included hallucination, syncope, seizure, coma, respiratory arrest, and death.

5.7 Abnormal Bleeding

SSRIs and SNRIs, including Lexapro, may increase the risk of bleeding events. Concomitant use of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, warfarin, and other anticoagulants may add to the risk. Case reports and epidemiological studies (case-control and cohort design) have demonstrated an association between use of drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of gastrointestinal bleeding. Bleeding events related to SSRIs and SNRIs use have ranged from ecchymoses, hematomas, epistaxis, and petechiae to life-threatening hemorrhages.

Patients should be cautioned about the risk of bleeding associated with the concomitant use of Lexapro and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation.

5.8 Interference with Cognitive and Motor Performance

In a study in normal volunteers, Lexapro 10 mg/day did not produce impairment of intellectual function or psychomotor performance. Because any psychoactive drug may impair judgment, thinking, or motor skills, however, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that Lexapro therapy does not affect their ability to engage in such activities.

5.9 Angle Closure Glaucoma

Angle-Closure Glaucoma: The pupillary dilation that occurs following use of many antidepressant drugs including Lexapro may trigger an angle closure attack in a patient with anatomically narrow angles who does not have a patent iridectomy.

5.10 Use in Patients with Concomitant Illness

Clinical experience with Lexapro in patients with certain concomitant systemic illnesses is limited. Caution is advisable in using Lexapro in patients with diseases or conditions that produce altered metabolism or hemodynamic responses.

Lexapro has not been systematically evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were generally excluded from clinical studies during the product's premarketing testing.

In subjects with hepatic impairment, clearance of racemic citalopram was decreased and plasma concentrations were increased. The recommended dose of Lexapro in hepatically impaired patients is 10 mg/day [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Because escitalopram is extensively metabolized, excretion of unchanged drug in urine is a minor route of elimination. Until adequate numbers of patients with severe renal impairment have been evaluated during chronic treatment with Lexapro, however, it should be used with caution in such patients [*see Dosage and Administration (2.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Clinical Trial Data Sources
Pediatrics (6 -17 years)
Adverse events were collected in 576 pediatric patients (286 Lexapro, 290 placebo) with major depressive disorder in double-blind placebo-controlled studies. Safety and effectiveness of Lexapro in pediatric patients less than 12 years of age has not been established.

Adults
Adverse events information for Lexapro was collected from 715 patients with major depressive disorder who were exposed to escitalopram and from 592 patients who were exposed to placebo in double-blind, placebo-controlled trials. An additional 284 patients with major depressive disorder were newly exposed to escitalopram in open-label trials. The adverse event information for Lexapro in patients with GAD was collected from 429 patients exposed to escitalopram and from 427 patients exposed to placebo in double-blind, placebo-controlled trials.

Adverse events during exposure were obtained primarily by general inquiry and recorded by clinical investigators using terminology of their own choosing. Consequently, it is not possible to provide a meaningful estimate of the proportion of individuals experiencing adverse events without first grouping similar types of events into a smaller number of standardized event categories. In the tables

and tabulations that follow, standard World Health Organization (WHO) terminology has been used to classify reported adverse events.

The stated frequencies of adverse reactions represent the proportion of individuals who experienced, at least once, a treatment-emergent adverse event of the type listed. An event was considered treatment-emergent if it occurred for the first time or worsened while receiving therapy following baseline evaluation.

Adverse Events Associated with Discontinuation of Treatment

Major Depressive Disorder
Pediatrics (6 -17 years)
Adverse events were associated with discontinuation of 3.5% of 286 patients receiving Lexapro and 1% of 290 patients receiving placebo. The most common adverse event (incidence at least 1% for Lexapro and greater than placebo) associated with discontinuation was insomnia (1% Lexapro, 0% placebo).

Adults
Among the 715 depressed patients who received Lexapro in placebo-controlled trials, 6% discontinued treatment due to an adverse event, as compared to 2% of 592 patients receiving placebo. In two fixed-dose studies, the rate of discontinuation for adverse events in patients receiving 10 mg/day Lexapro was not significantly different from the rate of discontinuation for adverse events in patients receiving placebo. The rate of discontinuation for adverse events in patients assigned to a fixed dose of 20 mg/day Lexapro was 10%, which was significantly different from the rate of discontinuation for adverse events in patients receiving 10 mg/day Lexapro (4%) and placebo (3%). Adverse events that were associated with the discontinuation of at least 1% of patients treated with Lexapro, and for which the rate was at least twice that of placebo, were nausea (2%) and ejaculation disorder (2% of male patients).

Generalized Anxiety Disorder
Adults
Among the 429 GAD patients who received Lexapro 10-20 mg/day in placebo-controlled trials, 8% discontinued treatment due to an adverse event, as compared to 4% of 427 patients receiving placebo. Adverse events that were associated with the discontinuation of at least 1% of patients treated with Lexapro, and for which the rate was at least twice the placebo rate, were nausea (2%), insomnia (1%), and fatigue (1%).

Incidence of Adverse Reactions in Placebo-Controlled Clinical Trials

Major Depressive Disorder
Pediatrics (6 -17 years)
The overall profile of adverse reactions in pediatric patients was generally similar to that seen in adult studies, as shown in **Table 2**. However, the following adverse reactions (excluding those which appear in **Table 2** and those for which the coded terms were uninformative or misleading) were reported at an incidence of at least 2% for Lexapro and greater than placebo: back pain, urinary tract infection, vomiting, and nasal congestion.

Adults
The most commonly observed adverse reactions in Lexapro patients (incidence of approximately 5% or greater and approximately twice the incidence in placebo patients) were insomnia, ejaculation disorder (primarily ejaculatory delay), nausea, sweating increased, fatigue, and somnolence.

Table 2 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of treatment-emergent adverse events that occurred among 715 depressed patients who received Lexapro at doses ranging from 10 to 20 mg/day in placebo-controlled trials. Events included are those occurring in 2% or more of patients treated with Lexapro and for which the incidence in patients treated with Lexapro was greater than the incidence in placebo-treated patients.

TABLE 2 Treatment-Emergent Adverse Reactions observed with a frequency of ≥ 2% and greater than placebo for Major Depressive Disorder		
Adverse Reaction	**Lexapro (N=715) %**	**Placebo (N=592) %**
Autonomic Nervous System Disorders		
Dry Mouth	6%	5%
Sweating Increased	5%	2%
Central & Peripheral Nervous System Disorders		
Dizziness	5%	3%
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	15%	7%
Diarrhea	8%	5%
Constipation	3%	1%
Indigestion	3%	1%
Abdominal Pain	2%	1%
General		
Influenza-like Symptoms	5%	4%
Fatigue	5%	2%
Psychiatric Disorders		
Insomnia	9%	4%
Somnolence	6%	2%
Appetite Decreased	3%	1%
Libido Decreased	3%	1%
Respiratory System Disorders		
Rhinitis	5%	4%
Sinusitis	3%	2%
Urogenital		
Ejaculation Disorder[1,2]	9%	<1%
Impotence[2]	3%	<1%
Anorgasmia[3]	2%	<1%

[1]Primarily ejaculatory delay.
[2]Denominator used was for males only (N=225 Lexapro; N=188 placebo).
[3]Denominator used was for females only (N=490 Lexapro; N=404 placebo).

Generalized Anxiety Disorder

Adults
The most commonly observed adverse reactions in Lexapro patients (incidence of approximately 5% or greater and approximately twice the incidence in placebo patients) were nausea, ejaculation disorder (primarily ejaculatory delay), insomnia, fatigue, decreased libido, and anorgasmia.

Table 3 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent of treatment-emergent adverse events that occurred among 429 GAD patients who received Lexapro 10 to 20 mg/day in placebo-controlled trials. Events included are those occurring in 2% or more of patients treated with Lexapro and for which the incidence in patients treated with Lexapro was greater than the incidence in placebo-treated patients.

TABLE 3 Treatment-Emergent Adverse Reactions observed with a frequency of ≥ 2% and greater than placebo for Generalized Anxiety Disorder		
Adverse Reactions	**Lexapro (N=429) %**	**Placebo (N=427) %**
Autonomic Nervous System Disorders		
Dry Mouth	9%	5%
Sweating Increased	4%	1%
Central & Peripheral Nervous System Disorders		
Headache	24%	17%
Paresthesia	2%	1%
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	18%	8%
Diarrhea	8%	6%
Constipation	5%	4%
Indigestion	3%	2%
Vomiting	3%	1%
Abdominal Pain	2%	1%
Flatulence	2%	1%
Toothache	2%	0%
General		
Fatigue	8%	2%
Influenza-like Symptoms	5%	4%
Musculoskeletal System Disorder		
Neck/Shoulder Pain	3%	1%
Psychiatric Disorders		
Somnolence	13%	7%
Insomnia	12%	6%
Libido Decreased	7%	2%
Dreaming Abnormal	3%	2%
Appetite Decreased	3%	1%
Lethargy	3%	1%
Respiratory System Disorders		
Yawning	2%	1%
Urogenital		
Ejaculation Disorder[1,2]	14%	2%
Anorgasmia[3]	6%	<1%
Menstrual Disorder	2%	1%

[1]Primarily ejaculatory delay.
[2]Denominator used was for males only (N=182 Lexapro; N=195 placebo).
[3]Denominator used was for females only (N=247 Lexapro; N=232 placebo).

Dose Dependency of Adverse Reactions
The potential dose dependency of common adverse reactions (defined as an incidence rate of ≥5% in either the 10 mg or 20 mg Lexapro groups) was examined on the basis of the combined incidence of adverse reactions in two fixed-dose trials. The overall incidence rates of adverse events in 10 mg Lexapro-treated patients (66%) was similar to that of the placebo-treated patients (61%), while the incidence rate in 20 mg/day Lexapro-treated patients was greater (86%). **Table 4** shows common adverse reactions that occurred in the 20 mg/day Lexapro group with an incidence that was approximately twice that of the 10 mg/day Lexapro group and approximately twice that of the placebo group.

TABLE 4			
Incidence of Common Adverse Reactions in Patients with Major Depressive Disorder			
Adverse Reaction	**Placebo**	**10 mg/day**	**20 mg/day**
	(N=311)	**Lexapro**	**Lexapro**
		(N=310)	**(N=125)**
Insomnia	4%	7%	14%
Diarrhea	5%	6%	14%
Dry Mouth	3%	4%	9%
Somnolence	1%	4%	9%
Dizziness	2%	4%	7%
Sweating Increased	<1%	3%	8%
Constipation	1%	3%	6%
Fatigue	2%	2%	6%
Indigestion	1%	2%	6%

Male and Female Sexual Dysfunction with SSRIs
Although changes in sexual desire, sexual performance, and sexual satisfaction often occur as manifestations of a psychiatric disorder, they may also be a consequence of pharmacologic treatment. In particular, some evidence suggests that SSRIs can cause such untoward sexual experiences.

Reliable estimates of the incidence and severity of untoward experiences involving sexual desire, performance, and satisfaction are difficult to obtain, however, in part because patients and physicians may be reluctant to discuss them. Accordingly, estimates of the incidence of untoward sexual experience and performance cited in product labeling are likely to underestimate their actual incidence.

TABLE 5		
Incidence of Sexual Side Effects in Placebo-Controlled Clinical Trials		
Adverse Event	**Lexapro**	**Placebo**
	In Males Only	
	(N=407)	(N=383)
Ejaculation Disorder (primarily ejaculatory delay)	12%	1%
Libido Decreased	6%	2%
Impotence	2%	<1%
	In Females Only	
	(N=737)	(N=636)
Libido Decreased	3%	1%
Anorgasmia	3%	<1%

There are no adequately designed studies examining sexual dysfunction with escitalopram treatment.

Priapism has been reported with all SSRIs.

While it is difficult to know the precise risk of sexual dysfunction associated with the use of SSRIs, physicians should routinely inquire about such possible side effects.

Vital Sign Changes
Lexapro and placebo groups were compared with respect to (1) mean change from baseline in vital signs (pulse, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure) and (2) the incidence of patients meeting criteria for potentially clinically significant changes from baseline in these variables. These analyses did not reveal any clinically important changes in vital signs associated with Lexapro treatment. In addition, a comparison of supine and standing vital sign measures in subjects receiving Lexapro indicated that Lexapro treatment is not associated with orthostatic changes.

Weight Changes
Patients treated with Lexapro in controlled trials did not differ from placebo-treated patients with regard to clinically important change in body weight.

Laboratory Changes
Lexapro and placebo groups were compared with respect to (1) mean change from baseline in various serum chemistry, hematology, and urinalysis variables, and (2) the incidence of patients meeting criteria for potentially clinically significant changes from baseline in these variables. These analyses revealed no clinically important changes in laboratory test parameters associated with Lexapro treatment.

ECG Changes
Electrocardiograms from Lexapro (N=625) and placebo (N=527) groups were compared with respect to outliers defined as subjects with QTc changes over 60 msec from baseline or absolute values over 500 msec post-dose, and subjects with heart rate increases to over 100 bpm or decreases to less than 50 bpm with a 25% change from baseline (tachycardic or bradycardic outliers, respectively). None of the patients in the Lexapro group had a QTcF interval >500 msec or a prolongation >60 msec compared to 0.2% of patients in the placebo group. The incidence of tachycardic outliers was 0.2% in the Lexapro and the placebo group. The incidence of bradycardic outliers was 0.5% in the Lexapro group and 0.2% in the placebo group.

QTcF interval was evaluated in a randomized, placebo and active (moxifloxacin 400 mg) controlled cross-over, escalating multiple-dose study in 113 healthy subjects. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference from placebo arm were 4.5 (6.4) and 10.7 (12.7) msec for 10 mg and supratherapeutic 30 mg escitalopram given once daily, respectively. Based on the established exposure-response relationship, the predicted QTcF change from placebo arm (95% confidence interval) under the C_{max} for the dose of 20 mg is 6.6 (7.9) msec. Escitalopram 30 mg given once daily resulted in mean C_{max} of 1.7-fold higher than the mean C_{max} for the maximum recommended therapeutic dose at steady state (20 mg). The exposure under supratherapeutic 30 mg dose is similar to the steady state concentrations expected in CYP2C19 poor metabolizers following a therapeutic dose of 20 mg.

Other Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of Lexapro
Following is a list of treatment-emergent adverse events, as defined in the introduction to the **ADVERSE REACTIONS** section, reported by the 1428 patients treated with Lexapro for periods of up to one year in double-blind or open-label clinical trials during its premarketing evaluation. The listing does not include those events already listed in **Tables 2 & 3**, those events for which a drug cause was remote and at a rate less than 1% or lower than placebo, those events which were so general as to be uninformative, and those events reported only once which did not have a substantial probability of being acutely life threatening. Events are categorized by body system. Events of major clinical importance are described in the Warnings and Precautions section (5).

Cardiovascular - hypertension, palpitation.

Central and Peripheral Nervous System Disorders - light-headed feeling, migraine.

Gastrointestinal Disorders - abdominal cramp, heartburn, gastroenteritis.

General - allergy, chest pain, fever, hot flushes, pain in limb.

Metabolic and Nutritional Disorders - increased weight.

Musculoskeletal System Disorders - arthralgia, myalgia jaw stiffness.

Psychiatric Disorders - appetite increased, concentration impaired, irritability.

Reproductive Disorders/Female - menstrual cramps, menstrual disorder.

Respiratory System Disorders - bronchitis, coughing, nasal congestion, sinus congestion, sinus headache.

Skin and Appendages Disorders - rash.

Special Senses - vision blurred, tinnitus.

Urinary System Disorders - urinary frequency, urinary tract infection.

6.2 Post-Marketing Experience

Adverse Reactions Reported Subsequent to the Marketing of Escitalopram
The following additional adverse reactions have been identified from spontaneous reports of escitalopram received worldwide. These adverse reactions have been chosen for inclusion because of a combination of seriousness, frequency of reporting, or potential causal connection to escitalopram and have not been listed elsewhere in labeling. However, because these adverse reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events include:

Blood and Lymphatic System Disorders: anemia, agranulocytis, aplastic anemia, hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenia purpura, leukopenia, thrombocytopenia.

Cardiac Disorders: atrial fibrillation, bradycardia, cardiac failure, myocardial infarction, tachycardia, torsade de pointes, ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia.
Ear and labyrinth disorders: vertigo
Endocrine Disorders: diabetes mellitus, hyperprolactinemia, SIADH.
Eye Disorders: angle closure glaucoma, diplopia, mydriasis, visual disturbance.
Gastrointestinal Disorder: dysphagia, gastrointestinal hemorrhage, gastroesophageal reflux, pancreatitis, rectal hemorrhage.
General Disorders and Administration Site Conditions: abnormal gait, asthenia, edema, fall, feeling abnormal, malaise.
Hepatobiliary Disorders: fulminant hepatitis, hepatic failure, hepatic necrosis, hepatitis.
Immune System Disorders: allergic reaction, anaphylaxis.
Investigations: bilirubin increased, decreased weight, electrocardiogram QT prolongation, hepatic enzymes increased, hypercholesterolemia, INR increased, prothrombin decreased.
Metabolism and Nutrition Disorders: hyperglycemia, hypoglycemia, hypokalemia, hyponatremia.
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: muscle cramp, muscle stiffness, muscle weakness, rhabdomyolysis.
Nervous System Disorders: akathisia, amnesia, ataxia, choreoathetosis, cerebrovascular accident, dysarthria, dyskinesia, dystonia, extrapyramidal disorders, grand mal seizures (or convulsions), hypoaesthesia, myoclonus, nystagmus, Parkinsonism, restless legs, seizures, syncope, tardive dyskinesia, tremor.
Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions: spontaneous abortion.
Psychiatric Disorders: acute psychosis, aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, completed suicide, confusion, depersonalization, depression aggravated, delirium, delusion, disorientation, feeling unreal, hallucinations (visual and auditory), mood swings, nervousness, nightmare, panic reaction, paranoia, restlessness, self-harm or thoughts of self-harm, suicide attempt, suicidal ideation, suicidal tendency.
Renal and Urinary Disorders: acute renal failure, dysuria, urinary retention.
Reproductive System and Breast Disorders: menorrhagia, priapism.
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: dyspnea, epistaxis, pulmonary embolism, pulmonary hypertension of the newborn.
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: alopecia, angioedema, dermatitis, ecchymosis, erythema multiforme, photosensitivity reaction, Stevens Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, urticaria.
Vascular Disorders: deep vein thrombosis, flushing, hypertensive crisis, hypotension, orthostatic hypotension, phlebitis, thrombosis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

[See Dosage and Administration (2.5 and 2.6), Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.2)].

7.2 Serotonergic Drugs

[See Dosage and Administration (2.5 and 2.6), Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.2)].

7.3 Triptans

There have been rare postmarketing reports of serotonin syndrome with use of an SSRI and a triptan. If concomitant treatment of Lexapro with a triptan is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

7.4 CNS Drugs

Given the primary CNS effects of escitalopram, caution should be used when it is taken in combination with other centrally acting drugs.

7.5 Alcohol

Although Lexapro did not potentiate the cognitive and motor effects of alcohol in a clinical trial, as with other psychotropic medications, the use of alcohol by patients taking Lexapro is not recommended.

7.6 Drugs That Interfere With Hemostasis (NSAIDs, Aspirin, Warfarin, etc.)

Serotonin release by platelets plays an important role in hemostasis. Epidemiological studies of the case-control and cohort design that have demonstrated an association between use of psychotropic drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of upper gastrointestinal bleeding have also shown that concurrent use of an NSAID or aspirin may potentiate the risk of bleeding. Altered anticoagulant effects, including increased bleeding, have been reported when SSRIs and SNRIs are coadministered with warfarin. Patients receiving warfarin therapy should be carefully monitored when Lexapro is initiated or discontinued.

7.7 Cimetidine

In subjects who had received 21 days of 40 mg/day racemic citalopram, combined administration of 400 mg twice a day cimetidine for 8 days resulted in an increase in citalopram AUC and C_{max} of 43% and 39%, respectively. The clinical significance of these findings is unknown.

7.8 Digoxin

In subjects who had received 21 days of 40 mg/day racemic citalopram, combined administration of citalopram and digoxin (single dose of 1 mg) did not significantly affect the pharmacokinetics of either citalopram or digoxin.

7.9 Lithium

Coadministration of racemic citalopram (40 mg/day for 10 days) and lithium (30 mmol/day for 5 days) had no significant effect on the pharmacokinetics of citalopram or lithium. Nevertheless, plasma lithium levels should be monitored with appropriate adjustment to the lithium dose in accordance with standard clinical practice. Because lithium may enhance the serotonergic effects of escitalopram, caution should be exercised when Lexapro and lithium are coadministered.

7.10 Pimozide and Celexa

In a controlled study, a single dose of pimozide 2 mg co-administered with racemic citalopram 40 mg given once daily for 11 days was associated with a mean increase in QTc values of approximately 10 msec compared to pimozide given alone. Racemic citalopram did not alter the mean AUC or C_{max} of pimozide. The mechanism of this pharmacodynamic interaction is not known.

7.11 Sumatriptan

There have been rare postmarketing reports describing patients with weakness, hyperreflexia, and incoordination following the use of an SSRI and sumatriptan. If concomitant treatment with sumatriptan and an SSRI (e.g., fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram) is clinically warranted, appropriate observation of the patient is advised.

7.12 Theophylline

Combined administration of racemic citalopram (40 mg/day for 21 days) and the CYP1A2 substrate theophylline (single dose of 300 mg) did not affect the pharmacokinetics of theophylline. The effect of theophylline on the pharmacokinetics of citalopram was not evaluated.

7.13 Warfarin

Administration of 40 mg/day racemic citalopram for 21 days did not affect the pharmacokinetics of warfarin, a CYP3A4 substrate. Prothrombin time was increased by 5%, the clinical significance of which is unknown.

7.14 Carbamazepine

Combined administration of racemic citalopram (40 mg/day for 14 days) and carbamazepine (titrated to 400 mg/day for 35 days) did not significantly affect the pharmacokinetics of carbamazepine, a CYP3A4 substrate. Although trough citalopram plasma levels were unaffected, given the enzyme-inducing properties of carbamazepine, the possibility that carbamazepine might increase the clearance of escitalopram should be considered if the two drugs are coadministered.

7.15 Triazolam

Combined administration of racemic citalopram (titrated to 40 mg/day for 28 days) and the CYP3A4 substrate triazolam (single dose of 0.25 mg) did not significantly affect the pharmacokinetics of either citalopram or triazolam.

7.16 Ketoconazole

Combined administration of racemic citalopram (40 mg) and ketoconazole (200 mg), a potent CYP3A4 inhibitor, decreased the C_{max} and AUC of ketoconazole by 21% and 10%, respectively, and did not significantly affect the pharmacokinetics of citalopram.

7.17 Ritonavir

Combined administration of a single dose of ritonavir (600 mg), both a CYP3A4 substrate and a potent inhibitor of CYP3A4, and escitalopram (20 mg) did not affect the pharmacokinetics of either ritonavir or escitalopram.

7.18 CYP3A4 and -2C19 Inhibitors

In vitro studies indicated that CYP3A4 and -2C19 are the primary enzymes involved in the metabolism of escitalopram. However, coadministration of escitalopram (20 mg) and ritonavir (600 mg), a potent inhibitor of CYP3A4, did not significantly affect the pharmacokinetics of escitalopram. Because escitalopram is metabolized by multiple enzyme systems, inhibition of a single enzyme may not appreciably decrease escitalopram clearance.

7.19 Drugs Metabolized by Cytochrome P4502D6

In vitro studies did not reveal an inhibitory effect of escitalopram on CYP2D6. In addition, steady state levels of racemic citalopram were not significantly different in poor metabolizers and extensive CYP2D6 metabolizers after multiple-dose administration of citalopram, suggesting that coadministration, with escitalopram, of a drug that inhibits CYP2D6, is unlikely to have clinically significant effects on escitalopram metabolism. However, there are limited *in vivo* data suggesting a modest CYP2D6 inhibitory effect for escitalopram, i.e., coadministration of escitalopram (20 mg/day for 21 days) with the tricyclic antidepressant desipramine (single dose of 50 mg), a substrate for CYP2D6, resulted in a 40% increase in C_{max} and a 100% increase in AUC of desipramine. The clinical significance of this finding is unknown. Nevertheless, caution is indicated in the coadministration of escitalopram and drugs metabolized by CYP2D6.

7.20 Metoprolol

Administration of 20 mg/day Lexapro for 21 days in healthy volunteers resulted in a 50% increase in C_{max} and 82% increase in AUC of the beta-adrenergic blocker metoprolol (given in a single dose of 100 mg). Increased metoprolol plasma levels have been associated with decreased cardioselectivity. Coadministration of Lexapro and metoprolol had no clinically significant effects on blood pressure or heart rate.

7.21 Electroconvulsive Therapy (ECT)

There are no clinical studies of the combined use of ECT and escitalopram.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

In a rat embryo/fetal development study, oral administration of escitalopram (56, 112, or 150 mg/kg/day) to pregnant animals during the period of organogenesis resulted in decreased fetal body weight and associated delays in ossification at the two higher doses (approximately ≥ 56 times the maximum recommended human dose [MRHD] of 20 mg/day on a body surface area [mg/m^2] basis). Maternal toxicity (clinical signs and decreased body weight gain and food consumption), mild at 56 mg/kg/day, was present at all dose levels. The developmental no-effect dose of 56 mg/kg/day is approximately 28 times the MRHD on a mg/m^2 basis. No teratogenicity was observed at any of the doses tested (as high as 75 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

When female rats were treated with escitalopram (6, 12, 24, or 48 mg/kg/day) during pregnancy and through weaning, slightly increased offspring mortality and growth retardation were noted at 48 mg/kg/day which is approximately 24 times the MRHD on a mg/m^2 basis. Slight maternal toxicity (clinical signs and decreased body weight gain and food consumption) was seen at this dose. Slightly increased offspring mortality was also seen at 24 mg/kg/day. The no-effect dose was 12 mg/kg/day which is approximately 6 times the MRHD on a mg/m^2 basis.

In animal reproduction studies, racemic citalopram has been shown to have adverse effects on embryo/fetal and postnatal development, including teratogenic effects, when administered at doses greater than human therapeutic doses.

In two rat embryo/fetal development studies, oral administration of racemic citalopram (32, 56, or 112 mg/kg/day) to pregnant animals during the period of organogenesis resulted in decreased embryo/fetal growth and survival and an increased incidence of fetal abnormalities (including cardiovascular and skeletal defects) at the high dose. This dose was also associated with maternal toxicity (clinical signs, decreased body weight gain). The developmental no-effect dose was 56 mg/kg/day. In a rabbit study, no adverse effects on embryo/fetal development were observed at doses of racemic citalopram of up to 16 mg/kg/day. Thus, teratogenic effects of racemic citalopram were observed at a maternally toxic dose in the rat and were not observed in the rabbit.

When female rats were treated with racemic citalopram (4.8, 12.8, or 32 mg/kg/day) from late gestation through weaning, increased offspring mortality during the first 4 days after birth and persistent offspring growth retardation were observed at the highest dose. The no-effect dose was 12.8 mg/kg/day. Similar effects on offspring mortality and growth were seen when dams were treated throughout gestation and early lactation at doses ≥ 24 mg/kg/day. A no-effect dose was not determined in that study.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; therefore, escitalopram should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Pregnancy-Nonteratogenic Effects
Neonates exposed to Lexapro and other SSRIs or serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding. Such complications can arise immediately upon delivery. Reported clinical findings have included respiratory distress, cyanosis, apnea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycemia, hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, and constant crying. These features are consistent with either a direct toxic effect of SSRIs and SNRIs or, possibly, a drug discontinuation syndrome. It should be noted that, in some cases, the clinical picture is consistent with serotonin syndrome [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Infants exposed to SSRIs in pregnancy may have an increased risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). PPHN occurs in 1 - 2 per 1,000 live births in the general population and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. Several recent epidemiologic studies suggest a positive statistical association between SSRI use (including Lexapro) in pregnancy and PPHN. Other studies do not show a significant statistical association.

Physicians should also note the results of a prospective longitudinal study of 201 pregnant women with a history of major depression, who were either on antidepressants or had received antidepressants less than 12 weeks prior to their last menstrual period, and were in remission. Women who discontinued antidepressant medication during pregnancy showed a significant increase in relapse of their major depression compared to those women who remained on antidepressant medication throughout pregnancy.

When treating a pregnant woman with Lexapro, the physician should carefully consider both the potential risks of taking an SSRI, along with the established benefits of treating depression with an antidepressant. This decision can only be made on a case by case basis [see Dosage and Administration (2.1.)].

8.2 Labor and Delivery
The effect of Lexapro on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers
Escitalopram is excreted in human breast milk. Limited data from women taking 10-20 mg escitalopram showed that exclusively breast-fed infants receive approximately 3.9% of the maternal weight-adjusted dose of escitalopram and 1.7% of the maternal weight-adjusted dose of desmethylcitalopram. There were two reports of infants experiencing excessive somnolence, decreased feeding, and weight loss in association with breastfeeding from a racemic citalopram-treated mother; in one case, the infant was reported to recover completely upon discontinuation of racemic citalopram by its mother and, in the second case, no follow-up information was available. Caution should be exercised and breastfeeding infants should be observed for adverse reactions when Lexapro is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use
Safety and effectiveness of Lexapro has not been established in pediatric patients (less than 12 years of age) with Major Depressive Disorder. Safety and effectiveness of Lexapro has been established in adolescents (12 to 17 years of age) for the treatment of major depressive disorder [*see Clinical Studies (14.1)*]. Although maintenance efficacy in adolescent patients with Major Depressive Disorder has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of escitalopram pharmacokinetic parameters in adults and adolescent patients.

Safety and effectiveness of Lexapro has not been established in pediatric patients less than 18 years of age with Generalized Anxiety Disorder.

Decrease appetite and weight loss have been observed in association with the use of SSRIs. Consequently, regular monitoring of weight and growth should be performed in children and adolescents treated with an SSRI such as Lexapro.

8.5 Geriatric Use
Approximately 6% of the 1144 patients receiving escitalopram in controlled trials of Lexapro in major depressive disorder and GAD were 60 years of age or older; elderly patients in these trials received daily doses of Lexapro between 10 and 20 mg. The number of elderly patients in these trials was insufficient to adequately assess for possible differential efficacy and safety measures on the basis of age. Nevertheless, greater sensitivity of some elderly individuals to effects of Lexapro cannot be ruled out.

SSRIs and SNRIs, including Lexapro, have been associated with cases of clinically significant hyponatremia in elderly patients, who may be at greater risk for this adverse event [see *Hyponatremia (5.6)*].

In two pharmacokinetic studies, escitalopram half-life was increased by approximately 50% in elderly subjects as compared to young subjects and C_{max} was unchanged [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. 10 mg/day is the recommended dose for elderly patients [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Of 4422 patients in clinical studies of racemic citalopram, 1357 were 60 and over, 1034 were 65 and over, and 457 were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but again, greater sensitivity of some elderly individuals cannot be ruled out.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.2 Abuse and Dependence

Physical and Psychological Dependence

Animal studies suggest that the abuse liability of racemic citalopram is low. Lexapro has not been systematically studied in humans for its potential for abuse, tolerance, or physical dependence. The premarketing clinical experience with Lexapro did not reveal any drug-seeking behavior. However, these observations were not systematic and it is not possible to predict on the basis of this limited experience the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, physicians should carefully evaluate Lexapro patients for history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of misuse or abuse (e.g., development of tolerance, incrementations of dose, drug-seeking behavior).

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

In clinical trials of escitalopram, there were reports of escitalopram overdose, including overdoses of up to 600 mg, with no associated fatalities. During the postmarketing evaluation of escitalopram, Lexapro overdoses involving overdoses of over 1000 mg have been reported. As with other SSRIs, a fatal outcome in a patient who has taken an overdose of escitalopram has been rarely reported.

Symptoms most often accompanying escitalopram overdose, alone or in combination with other drugs and/or alcohol, included convulsions, coma, dizziness, hypotension, insomnia, nausea, vomiting, sinus tachycardia, somnolence, and ECG changes (including QT prolongation and very rare cases of torsade de pointes). Acute renal failure has been very rarely reported accompanying overdose.

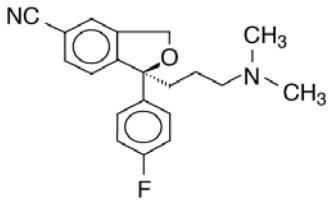
10.2 Management of Overdose

Establish and maintain an airway to ensure adequate ventilation and oxygenation. Gastric evacuation by lavage and use of activated charcoal should be considered. Careful observation and cardiac and vital sign monitoring are recommended, along with general symptomatic and supportive care. Due to the large volume of distribution of escitalopram, forced diuresis, dialysis, hemoperfusion, and exchange transfusion are unlikely to be of benefit. There are no specific antidotes for Lexapro.

In managing overdosage, consider the possibility of multiple-drug involvement. The physician should consider contacting a poison control center for additional information on the treatment of any overdose.

11 DESCRIPTION

Lexapro® (escitalopram oxalate) is an orally administered selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). Escitalopram is the pure S-enantiomer (single isomer) of the racemic bicyclic phthalane derivative citalopram. Escitalopram oxalate is designated S-(+)-1-[3-(dimethyl-amino)propyl]-1-(*p*-fluorophenyl)-5-phthalancarbonitrile oxalate with the following structural formula:



•$C_2H_2O_4$

The molecular formula is $C_{20}H_{21}FN_2O \bullet C_2H_2O_4$ and the molecular weight is 414.40.

Escitalopram oxalate occurs as a fine, white to slightly-yellow powder and is freely soluble in methanol and dimethyl sulfoxide (DMSO), soluble in isotonic saline solution, sparingly soluble in water and ethanol, slightly soluble in ethyl acetate, and insoluble in heptane.

Lexapro (escitalopram oxalate) is available as tablets or as an oral solution.

Lexapro tablets are film-coated, round tablets containing escitalopram oxalate in strengths equivalent to 5 mg, 10 mg, and 20 mg escitalopram base. The 10 and 20 mg tablets are scored. The tablets also contain the following inactive ingredients: talc, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose/colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate. The film coating contains hypromellose, titanium dioxide, and polyethylene glycol.

Lexapro oral solution contains escitalopram oxalate equivalent to 1 mg/mL escitalopram base. It also contains the following inactive ingredients: sorbitol, purified water, citric acid, sodium citrate, malic acid, glycerin, propylene glycol, methylparaben, propylparaben, and natural peppermint flavor.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of antidepressant action of escitalopram, the S-enantiomer of racemic citalopram, is presumed to be linked to potentiation of serotonergic activity in the central nervous system (CNS) resulting from its inhibition of CNS neuronal reuptake of serotonin (5-HT).

12.2 Pharmacodynamics

In vitro and *in vivo* studies in animals suggest that escitalopram is a highly selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) with minimal effects on norepinephrine and dopamine neuronal reuptake. Escitalopram is at least 100-fold more potent than the R-enantiomer with respect to inhibition of 5-HT reuptake and inhibition of 5-HT neuronal firing rate. Tolerance to a model of antidepressant effect in rats was not induced by long-term (up to 5 weeks) treatment with escitalopram. Escitalopram has no or very low affinity for serotonergic ($5\text{-}HT_{1\text{-}7}$) or other receptors including alpha- and beta-adrenergic, dopamine ($D_{1\text{-}5}$), histamine ($H_{1\text{-}3}$), muscarinic ($M_{1\text{-}5}$), and benzodiazepine receptors. Escitalopram also does not bind to, or has low affinity for, various ion channels including Na^+, K^+, Cl^-, and Ca^{++} channels. Antagonism of muscarinic, histaminergic, and adrenergic receptors has been hypothesized to be associated with various anticholinergic, sedative, and cardiovascular side effects of other psychotropic drugs.

12.3 Pharmacokinetics

The single- and multiple-dose pharmacokinetics of escitalopram are linear and dose-proportional in a dose range of 10 to 30 mg/day. Biotransformation of escitalopram is mainly hepatic, with a mean terminal half-life of about 27-32 hours. With once-daily dosing, steady state plasma concentrations are achieved within approximately one week. At steady state, the extent of accumulation of escitalopram in plasma in young healthy subjects was 2.2-2.5 times the plasma concentrations observed after a single dose. The tablet and the oral solution dosage forms of escitalopram oxalate are bioequivalent.

Absorption and Distribution

Following a single oral dose (20 mg tablet or solution) of escitalopram, peak blood levels occur at about 5 hours. Absorption of escitalopram is not affected by food.

The absolute bioavailability of citalopram is about 80% relative to an intravenous dose, and the volume of distribution of citalopram is about 12 L/kg. Data specific on escitalopram are unavailable.

The binding of escitalopram to human plasma proteins is approximately 56%.

Metabolism and Elimination

Following oral administrations of escitalopram, the fraction of drug recovered in the urine as escitalopram and S-demethylcitalopram (S-DCT) is about 8% and 10%, respectively. The oral clearance of escitalopram is 600 mL/min, with approximately 7% of that due to renal clearance.

Escitalopram is metabolized to S-DCT and S-didemethylcitalopram (S-DDCT). In humans, unchanged escitalopram is the predominant compound in plasma. At steady state, the concentration of the escitalopram metabolite S-DCT in plasma is approximately one-third that of escitalopram. The level of S-DDCT was not detectable in most subjects. *In vitro* studies show that escitalopram is at least 7 and 27 times more potent than S-DCT and S-DDCT, respectively, in the inhibition of serotonin reuptake, suggesting that the metabolites of escitalopram do not contribute significantly to the antidepressant actions of escitalopram. S-DCT

and S-DDCT also have no or very low affinity for serotonergic (5-HT_{1-7}) or other receptors including alpha- and beta-adrenergic, dopamine (D_{1-5}), histamine (H_{1-3}), muscarinic (M_{1-5}), and benzodiazepine receptors. S-DCT and S-DDCT also do not bind to various ion channels including Na^+, K^+, Cl^-, and Ca^{++} channels.

In vitro studies using human liver microsomes indicated that CYP3A4 and CYP2C19 are the primary isozymes involved in the N-demethylation of escitalopram.

Population Subgroups

Age

Adolescents - In a single dose study of 10 mg escitalopram, AUC of escitalopram decreased by 19%, and C_{max} increased by 26% in healthy adolescent subjects (12 to 17 years of age) compared to adults. Following multiple dosing of 40 mg/day citalopram, escitalopram elimination half-life, steady-state C_{max} and AUC were similar in patients with MDD (12 to 17 years of age) compared to adult patients. No adjustment of dosage is needed in adolescent patients.

Elderly - Escitalopram pharmacokinetics in subjects ≥ 65 years of age were compared to younger subjects in a single-dose and a multiple-dose study. Escitalopram AUC and half-life were increased by approximately 50% in elderly subjects, and C_{max} was unchanged. 10 mg is the recommended dose for elderly patients [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Gender - Based on data from single- and multiple-dose studies measuring escitalopram in elderly, young adults, and adolescents, no dosage adjustment on the basis of gender is needed.

Reduced hepatic function - Citalopram oral clearance was reduced by 37% and half-life was doubled in patients with reduced hepatic function compared to normal subjects. 10 mg is the recommended dose of escitalopram for most hepatically impaired patients [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Reduced renal function - In patients with mild to moderate renal function impairment, oral clearance of citalopram was reduced by 17% compared to normal subjects. No adjustment of dosage for such patients is recommended. No information is available about the pharmacokinetics of escitalopram in patients with severely reduced renal function (creatinine clearance < 20 mL/min).

Drug-Drug Interactions

In vitro enzyme inhibition data did not reveal an inhibitory effect of escitalopram on CYP3A4, -1A2, -2C9, -2C19, and -2E1. Based on *in vitro* data, escitalopram would be expected to have little inhibitory effect on *in vivo* metabolism mediated by these cytochromes. While *in vivo* data to address this question are limited, results from drug interaction studies suggest that escitalopram, at a dose of 20 mg, has no 3A4 inhibitory effect and a modest 2D6 inhibitory effect. See *Drug Interactions (7.18)* for more detailed information on available drug interaction data.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Racemic citalopram was administered in the diet to NMRI/BOM strain mice and COBS WI strain rats for 18 and 24 months, respectively. There was no evidence for carcinogenicity of racemic citalopram in mice receiving up to 240 mg/kg/day. There was an increased incidence of small intestine carcinoma in rats receiving 8 or 24 mg/kg/day racemic citalopram. A no-effect dose for this finding was not established. The relevance of these findings to humans is unknown.

Mutagenesis

Racemic citalopram was mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames test) in 2 of 5 bacterial strains (Salmonella TA98 and TA1537) in the absence of metabolic activation. It was clastogenic in the *in vitro* Chinese hamster lung cell assay for chromosomal aberrations in the presence and absence of metabolic activation. Racemic citalopram was not mutagenic in the *in vitro* mammalian forward gene mutation assay (HPRT) in mouse lymphoma cells or in a coupled *in vitro*/*in vivo* unscheduled DNA synthesis (UDS) assay in rat liver. It was not clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration assay in human lymphocytes or in two *in vivo* mouse micronucleus assays.

Impairment of Fertility

When racemic citalopram was administered orally to 16 male and 24 female rats prior to and throughout mating and gestation at doses of 32, 48, and 72 mg/kg/day, mating was decreased at all doses, and fertility was decreased at doses ≥ 32 mg/kg/day. Gestation duration was increased at 48 mg/kg/day.

Reference ID: 3538623

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Retinal Changes in Rats

Pathologic changes (degeneration/atrophy) were observed in the retinas of albino rats in the 2-year carcinogenicity study with racemic citalopram. There was an increase in both incidence and severity of retinal pathology in both male and female rats receiving 80 mg/kg/day. Similar findings were not present in rats receiving 24 mg/kg/day of racemic citalopram for two years, in mice receiving up to 240 mg/kg/day of racemic citalopram for 18 months, or in dogs receiving up to 20 mg/kg/day of racemic citalopram for one year.

Additional studies to investigate the mechanism for this pathology have not been performed, and the potential significance of this effect in humans has not been established.

Cardiovascular Changes in Dogs

In a one-year toxicology study, 5 of 10 beagle dogs receiving oral racemic citalopram doses of 8 mg/kg/day died suddenly between weeks 17 and 31 following initiation of treatment. Sudden deaths were not observed in rats at doses of racemic citalopram up to 120 mg/kg/day, which produced plasma levels of citalopram and its metabolites demethylcitalopram and didemethylcitalopram (DDCT) similar to those observed in dogs at 8 mg/kg/day. A subsequent intravenous dosing study demonstrated that in beagle dogs, racemic DDCT caused QT prolongation, a known risk factor for the observed outcome in dogs.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Major Depressive Disorder

Adolescents

The efficacy of Lexapro as an acute treatment for major depressive disorder in adolescent patients was established in an 8-week, flexible-dose, placebo-controlled study that compared Lexapro 10-20 mg/day to placebo in outpatients 12 to 17 years of age inclusive who met DSM-IV criteria for major depressive disorder. The primary outcome was change from baseline to endpoint in the Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R). In this study, Lexapro showed statistically significant greater mean improvement compared to placebo on the CDRS-R.

The efficacy of Lexapro in the acute treatment of major depressive disorder in adolescents was established, in part, on the basis of extrapolation from the 8-week, flexible-dose, placebo-controlled study with racemic citalopram 20-40 mg/day. In this outpatient study in children and adolescents 7 to 17 years of age who met DSM-IV criteria for major depressive disorder, citalopram treatment showed statistically significant greater mean improvement from baseline, compared to placebo, on the CDRS-R; the positive results for this trial largely came from the adolescent subgroup.

Two additional flexible-dose, placebo-controlled MDD studies (one Lexapro study in patients ages 7 to 17 and one citalopram study in adolescents) did not demonstrate efficacy.

Although maintenance efficacy in adolescent patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of escitalopram pharmacokinetic parameters in adults and adolescent patients.

Adults

The efficacy of Lexapro as a treatment for major depressive disorder was established in three, 8-week, placebo-controlled studies conducted in outpatients between 18 and 65 years of age who met DSM-IV criteria for major depressive disorder. The primary outcome in all three studies was change from baseline to endpoint in the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

A fixed-dose study compared 10 mg/day Lexapro and 20 mg/day Lexapro to placebo and 40 mg/day citalopram. The 10 mg/day and 20 mg/day Lexapro treatment groups showed statistically significant greater mean improvement compared to placebo on the MADRS. The 10 mg and 20 mg Lexapro groups were similar on this outcome measure.

In a second fixed-dose study of 10 mg/day Lexapro and placebo, the 10 mg/day Lexapro treatment group showed statistically significant greater mean improvement compared to placebo on the MADRS.

In a flexible-dose study, comparing Lexapro, titrated between 10 and 20 mg/day, to placebo and citalopram, titrated between 20 and 40 mg/day, the Lexapro treatment group showed statistically significant greater mean improvement compared to placebo on the MADRS.

Analyses of the relationship between treatment outcome and age, gender, and race did not suggest any differential responsiveness on the basis of these patient characteristics.

In a longer-term trial, 274 patients meeting (DSM-IV) criteria for major depressive disorder, who had responded during an initial 8-week, open-label treatment phase with Lexapro 10 or 20 mg/day, were randomized to continuation of Lexapro at their same dose, or to placebo, for up to 36 weeks of observation for relapse. Response during the open-label phase was defined by having a decrease of the MADRS total score to ≤ 12. Relapse during the double-blind phase was defined as an increase of the MADRS total score to ≥ 22, or discontinuation due to insufficient clinical response. Patients receiving continued Lexapro experienced a statistically significant longer time to relapse compared to those receiving placebo.

14.2 Generalized Anxiety Disorder

The efficacy of Lexapro in the acute treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD) was demonstrated in three, 8-week, multicenter, flexible-dose, placebo-controlled studies that compared Lexapro 10-20 mg/day to placebo in adult outpatients between 18 and 80 years of age who met DSM-IV criteria for GAD. In all three studies, Lexapro showed statistically significant greater mean improvement compared to placebo on the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A).

There were too few patients in differing ethnic and age groups to adequately assess whether or not Lexapro has differential effects in these groups. There was no difference in response to Lexapro between men and women.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 Tablets

5 mg Tablets:
Bottle of 100 NDC # 0456-2005-01
White to off-white, round, non-scored, film-coated. Imprint "FL" on one side of the tablet and "5" on the other side.

10 mg Tablets:
Bottle of 100 NDC # 0456-2010-01
10 x 10 Unit Dose NDC # 0456-2010-63
White to off-white, round, scored, film-coated. Imprint on scored side with "F" on the left side and "L" on the right side. Imprint on the non-scored side with "10".

20 mg Tablets:
Bottle of 100 NDC # 0456-2020-01
10 x 10 Unit Dose NDC # 0456-2020-63
White to off-white, round, scored, film-coated. Imprint on scored side with "F" on the left side and "L" on the right side. Imprint on the non-scored side with "20".

16.2 Oral Solution

5 mg/5 mL, peppermint flavor (240 mL) NDC # 0456-2101-08

Storage and Handling
Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15 - 30°C (59-86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Medication Guide

17.1 Information for Patients

Physicians are advised to discuss the following issues with patients for whom they prescribe Lexapro.

General Information about Medication Guide
Prescribers or other health professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with Lexapro and should counsel them in its appropriate use. A patient Medication Guide about "Antidepressant Medicines, Depression and other Serious Mental Illness, and Suicidal Thoughts or Actions" is available for Lexapro. The prescriber or health professional should instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and should assist them in understanding its contents. Patients should be given the opportunity to discuss the contents of the Medication Guide and to obtain answers to any questions they may have. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.

Patients should be advised of the following issues and asked to alert their prescriber if these occur while taking Lexapro.

Clinical Worsening and Suicide Risk

Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, worsening of depression, and suicidal ideation, especially early during antidepressant treatment and when the dose is adjusted up or down. Families and caregivers of patients should be advised to look for the emergence of such symptoms on a day-to-day basis, since changes may be abrupt. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated with an increased risk for suicidal thinking and behavior and indicate a need for very close monitoring and possibly changes in the medication [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Serotonin Syndrome
Patients should be cautioned about the risk of serotonin syndrome with the concomitant use of **Lexapro** with other serotonergic drugs including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone and St. John's Wort, and with drugs that impair metabolism of serotonin (in particular, MAOIs, both those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid) [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Abnormal Bleeding
Patients should be cautioned about the concomitant use of Lexapro and NSAIDs, aspirin, warfarin, or other drugs that affect coagulation since combined use of psychotropic drugs that interfere with serotonin reuptake and these agents has been associated with an increased risk of bleeding [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Angle Closure Glaucoma
Patients should be advised that taking Lexapro can cause mild pupillary dilation, which in susceptible individuals, can lead to an episode of angle closure glaucoma. Pre-existing glaucoma is almost always open-angle glaucoma because angle closure glaucoma, when diagnosed, can be treated definitively with iridectomy. Open-angle glaucoma is not a risk factor for angle closure glaucoma. Patients may wish to be examined to determine whether they are susceptible to angle closure, and have a prophylactic procedure (e.g., iridectomy), if they are susceptible *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Concomitant Medications
Since escitalopram is the active isomer of racemic citalopram (Celexa), the two agents should not be coadministered. Patients should be advised to inform their physician if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs, as there is a potential for interactions.

Continuing the Therapy Prescribed
While patients may notice improvement with Lexapro therapy in 1 to 4 weeks, they should be advised to continue therapy as directed.

Interference with Psychomotor Performance
Because psychoactive drugs may impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that Lexapro therapy does not affect their ability to engage in such activities.

Alcohol
Patients should be told that, although Lexapro has not been shown in experiments with normal subjects to increase the mental and motor skill impairments caused by alcohol, the concomitant use of Lexapro and alcohol in depressed patients is not advised.

Pregnancy and Breast Feeding
Patients should be advised to notify their physician if they

- become pregnant or intend to become pregnant during therapy.
- are breastfeeding an infant.

Need for Comprehensive Treatment Program
Lexapro is indicated as an integral part of a total treatment program for MDD that may include other measures (psychological, educational, social) for patients with this syndrome. Drug treatment may not be indicated for all adolescents with this syndrome. Safety and effectiveness of Lexapro in MDD has not been established in pediatric patients less than 12 years of age. Antidepressants are not intended for use in the adolescent who exhibits symptoms secondary to environmental factors and/or other primary psychiatric disorders. Appropriate educational placement is essential and psychosocial intervention is often helpful. When remedial measures alone are insufficient, the decision to prescribe antidepressant medication will depend upon the physician's assessment of the chronicity and severity of the patient's symptoms.

17.2 FDA-Approved Medication Guide

Medication Guide

Lexapro® (leks-a-pro)
(escitalopram oxalate)
Tablets/Oral Solution

Read the Medication Guide that comes with Lexapro before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment. Talk with your healthcare provider if there is something you do not understand or want to learn more about.

What is the most important information I should know about Lexapro?

Lexapro and other antidepressant medicines may cause serious side effects, including:

1. Suicidal thoughts or actions:
- **Lexapro and other antidepressant medicines may increase suicidal thoughts or actions** in some children, teenagers, or young adults within the **first few months of treatment or when the dose is changed.**
- Depression or other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts or actions.
- Watch for these changes and call your healthcare provider right away if you notice:
  - New or sudden changes in mood, behavior, actions, thoughts, or feelings, especially if severe.
  - Pay particular attention to such changes when Lexapro is started or when the dose is changed.

  Keep all follow-up visits with your healthcare provider and call between visits if you are worried about symptoms.

  Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms, or call 911 if an emergency, especially if they are new, worse, or worry you:
  - attempts to commit suicide
  - acting on dangerous impulses
  - acting aggressive or violent
  - thoughts about suicide or dying
  - new or worse depression
  - new or worse anxiety or panic attacks
  - feeling agitated, restless, angry or irritable
  - trouble sleeping
  - an increase in activity or talking more than what is normal for you
  - other unusual changes in behavior or mood

Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms, or call 911 if an emergency. Lexapro may be associated with these serious side effects:

2. Serotonin Syndrome. This condition can be life-threatening and may include:
- agitation, hallucinations, coma or other changes in mental status
- coordination problems or muscle twitching (overactive reflexes)
- racing heartbeat, high or low blood pressure
- sweating or fever
- nausea, vomiting, or diarrhea
- muscle rigidity

3. Severe allergic reactions:
- trouble breathing
- swelling of the face, tongue, eyes or mouth
- rash, itchy welts (hives) or blisters, alone or with fever or joint pain

4. Abnormal bleeding: Lexapro and other antidepressant medicines may increase your risk of bleeding or bruising, especially if you take the blood thinner warfarin (Coumadin®, Jantoven®), a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs, like ibuprofen or naproxen), or aspirin.

5. Seizures or convulsions

6. Manic episodes:
- greatly increased energy
- severe trouble sleeping
- racing thoughts
- reckless behavior
- unusually grand ideas
- excessive happiness or irritability
- talking more or faster than usual

7. Changes in appetite or weight. Children and adolescents should have height and weight monitored during treatment.

8. Low salt (sodium) levels in the blood. Elderly people may be at greater risk for this. Symptoms may include:
- headache
- weakness or feeling unsteady
- confusion, problems concentrating or thinking or memory problems

9. Visual problems
- eye pain
- changes in vision
- swelling or redness in or around the eye

Only some people are at risk for these problems. You may want to undergo an eye examination to see if you are at risk and receive preventative treatment if you are.

Do not stop Lexapro without first talking to your healthcare provider. Stopping Lexapro too quickly may cause serious symptoms including:
- anxiety, irritability, high or low mood, feeling restless or changes in sleep habits
- headache, sweating, nausea, dizziness
- electric shock-like sensations, shaking, confusion

What is Lexapro?

Lexapro is a prescription medicine used to treat depression. It is important to talk with your healthcare provider about the risks of treating depression and also the risks of not treating it. You should discuss all treatment choices with your healthcare provider. Lexapro is also used to treat:
- Major Depressive Disorder (MDD)
- Generalized Anxiety Disorder (GAD)

Talk to your healthcare provider if you do not think that your condition is getting better with Lexapro treatment.

Who should not take Lexapro?

Do not take Lexapro if you:
- are allergic to escitalopram oxalate or citalopram hydrobromide or any of the ingredients in Lexapro. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in Lexapro.

- take a monoamine oxidase inhibitor (MAOI). Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if you take an MAOI, including the antibiotic linezolid.
- Do not take an MAOI within 2 weeks of stopping Lexapro unless directed to do so by your physician.
- Do not start Lexapro if you stopped taking an MAOI in the last 2 weeks unless directed to do so by your physician.

People who take Lexapro close in time to an MAOI may have serious or even life-threatening side effects. Get medical help right away if you have any of these symptoms:

- high fever
- uncontrolled muscle spasms
- stiff muscles
- rapid changes in heart rate or blood pressure
- confusion
- loss of consciousness (pass out)

- **take the antipsychotic medicine pimozide (Orap®) because taking this drug with Lexapro can cause serious heart problems.**

What should I tell my healthcare provider before taking Lexapro? Ask if you are not sure.

Before starting Lexapro, tell your healthcare provider if you:

- Are taking certain drugs such as:
  - Triptans used to treat migraine headache
  - Medicines used to treat mood, anxiety, psychotic or thought disorders, including tricyclics, lithium, SSRIs, SNRIs, or antipsychotics
  - tramadol
  - Over-the-counter supplements such as tryptophan or St. John's Wort
- have liver problems
- have kidney problems
- have heart problems
- have or had seizures or convulsions
- have bipolar disorder or mania
- have low sodium levels in your blood
- have a history of a stroke
- have high blood pressure
- have or had bleeding problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if Lexapro will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider about the benefits and risks of treating depression during pregnancy
- are breast-feeding or plan to breast-feed. Some Lexapro may pass into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while taking Lexapro.

Tell your healthcare provider about all the medicines **that you take,** including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Lexapro and some medicines may interact with each other, may not work as well, or may cause serious side effects.

Your healthcare provider or pharmacist can tell you if it is safe to take Lexapro with your other medicines. Do not start or stop any medicine while taking Lexapro without talking to your healthcare provider first.

If you take Lexapro, you should not take any other medicines that contain escitalopram oxalate or citalopram hydrobromide including: Celexa.

How should I take Lexapro?

- Take Lexapro exactly as prescribed. Your healthcare provider may need to change the dose of Lexapro until it is the right dose for you.
- Lexapro may be taken with or without food.
- If you miss a dose of Lexapro, take the missed dose as soon as you remember. If it is almost time for the next dose, skip the missed dose and take your next dose at the regular time. Do not take two doses of Lexapro at the same time.
- If you take too much Lexapro, call your healthcare provider or poison control center right away, or get emergency treatment.

What should I avoid while taking Lexapro?

Lexapro can cause sleepiness or may affect your ability to make decisions, think clearly, or react quickly. You should not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how Lexapro affects you. Do not drink alcohol while using Lexapro.

What are the possible side effects of Lexapro?

Lexapro may cause serious side effects, including all of those described in the section entitled "What is the most important information I should know about Lexapro?"

Common possible side effects in people who take Lexapro include**:**

- Nausea
- Sleepiness
- Weakness
- Dizziness
- Feeling anxious
- Trouble sleeping
- Sexual problems
- Sweating
- Shaking
- Not feeling hungry
- Dry mouth
- Constipation
- Infection
- Yawning

Other side effects in children and adolescents include:

- increased thirst
- abnormal increase in muscle movement or agitation
- nose bleed
- difficult urination
- heavy menstrual periods
- possible slowed growth rate and weight change. Your child's height and weight should be monitored during treatment with Lexapro.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of Lexapro. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

CALL YOUR DOCTOR FOR MEDICAL ADVICE ABOUT SIDE EFFECTS. YOU MAY REPORT SIDE EFFECTS TO THE FDA AT 1-800-FDA-1088.

How should I store Lexapro?

- Store Lexapro at 25°C (77°F); excursions permitted to 15 - 30°C (59-86°F).
- Keep Lexapro bottle closed tightly.

Keep Lexapro and all medicines out of the reach of children.

General information about Lexapro
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Lexapro for a condition for which it was not prescribed. Do not give Lexapro to other people, even if they have the same condition. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about Lexapro. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You may ask your healthcare provider or pharmacist for information about Lexapro that is written for healthcare professionals.

For more information about Lexapro call **1-800-678-1605** or go to www.Lexapro.com.

What are the ingredients in Lexapro?

Active ingredient: escitalopram oxalate
Inactive ingredients:

- **Tablets**: talc, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose/colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate. The film coating contains hypromellose, titanium dioxide, and polyethylene glycol.
- **Oral Solution:** sorbitol, purified water, citric acid, sodium citrate, malic acid, glycerin, propylene glycol, methylparaben, propylparaben, and natural peppermint flavor.

Forest Pharmaceuticals, Inc.
Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.
St. Louis, MO 63045 USA

Licensed from H. Lundbeck A/S

Revised: Month Year

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

© 201x Forest Laboratories, Inc.

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

MITCHELL V Mathis
07/08/2014

処方情報の重要項目

この重要項目には Lexapro®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が記載されているわけではない。Lexapro®の処方情報全文を参照すること。

Lexapro®（エスシタロプラムシュウ酸塩）錠
Lexapro®（エスシタロプラムシュウ酸塩）経口液

米国での初回承認：2002 年

警告：自殺傾向と抗うつ薬
枠組み警告の全文については、処方情報全文を参照すること。
大うつ病（MDD）およびその他の精神障害に対して抗うつ薬を服用した小児、青少年、若年成人で、自殺念慮および自殺行為のリスクが増大した。12 歳未満の小児患者に対する Lexapro の使用は承認されていない（5.1）。

----------**最近の主要変更項目**----------

警告および使用上の注意（5.9）

----------**適応症および使用法**----------

Lexapro®は下記の治療に用いられる選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）である。
・成人および 12～17 歳の青少年における大うつ病（MDD）の急性期治療および維持療法（1.1）
・成人における全般性不安障害（GAD）の急性期治療（1.2）

----------用法・用量----------

通常、1 日 1 回、食事摂取の有無にかかわらず朝または夕方に服用する（2.1、2.2）。

適応症	推奨用量
MDD（2.1）	
青少年（2.1）	初期用量：10 mg、1 日 1 回 推奨用量：10 mg、1 日 1 回 最大用量：20 mg、1 日 1 回
成人（2.1）	初期用量：10 mg、1 日 1 回 推奨用量：10 mg、1 日 1 回 最大用量：20 mg、1 日 1 回
GAD（2.2）	
成人（2.2）	初期用量：10 mg、1 日 1 回 推奨用量：10 mg、1 日 1 回

- 20 mg/日で効果の増大は見られなかった（2.1）。
- ほとんどの高齢患者および肝機能障害のある患者の推奨用量は 10 mg/日とする（2.3）。
- 軽度または中等度の腎機能障害のある患者では、用量調節は必要ない。重度の腎機能障害のある患者に投与する場合には、注意すること（2.3）。
- Lexapro の投与中止：徐々に減量することが望ましい（2.4）。

----------剤形および含量----------

- 錠剤：5 mg、10 mg（割線入り）、20 mg（割線入り）（3.1）
- 経口液剤：1 mg/mL（3.2）

---------- 禁忌 ----------

- セロトニン症候群と MAO 阻害剤：レクサプロの投与中または投与中止後 14 日以内に精神障害の治療に用いられる MAO 阻害剤を投与しないこと。精神障害の治療に用いられる MAO 阻害剤投与中止後 14 日以内にレクサプロを投与しないこと。また、リネゾリド投与中またはメチレンブルー静注中の患者に対してレクサプロの投与を開始しないこと（4.1）。
- ピモジド：併用しないこと（4.2）。
- エスシタロプラム、シタロプラムまたは本剤の添加物に対する過敏症の既往歴のある患者（4.3）

----------警告および使用上の注意----------

- 臨床的悪化／自殺リスク：特に、投与開始後数ヵ月間または用量変更時は、臨床的悪化、自殺傾向および行動の異常な変化についてモニタリングを行うこと（5.1）。

- セロトニン症候群：セロトニン症候群はレクサプロなどの SSRI および SNRI では、単独投与でも報告されているが、特に他のセロトニン作用薬（トリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、ブスピロン、St. John’s wort を含む）との併用投与の場合の報告が多い。セロトニン症候群の症状が発現した場合には、レクサプロを中止し支持療法を開始すること。レクサプロと他のセロトニン作用薬との併用が臨床上妥当な場合、特に治療開始時および用量増加時にセロトニン症候群のリスクが高くなる可能性を、患者に知らせる必要がある（5.2）。
- Lexapro の投与中止：突然に中止するよりも、できる限りゆっくり減量することが望ましい（5.3）。
- 発作：発作の病歴のある患者に処方する場合には注意すること（5.4）。
- 躁病/軽躁の活性化：躁病の病歴のある患者に投与する場合には注意すること（5.5）。
- 低ナトリウム血症：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に伴って起こることがある（5.6）。
- 異常出血：非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アスピリン、ワルファリンまたはその他の血液凝固に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意すること（5.7）。
- 認知および運動能力の障害：機械を操作する場合には注意すること（5.8）。
- 閉塞隅角緑内障：抗うつ薬を服用している、解剖学的に未治療の狭隅角の患者において閉塞隅角緑内障が起こっている（5.9）。
- 合併症のある患者への使用：代謝変化または血行動態反応を引き起こす疾患または状態のある患者に投与する場合には注意すること（5.10）。

---------- 副作用 ----------

主な副作用（発現率≧5%およびプラセボ群の発現率の 2 倍以上）は不眠（症）、射精障害（主に射精遅延）、嘔気、多汗、疲労および傾眠、リビドー減退、無オルガニスム症であった（6.1）。

副作用が疑われる患者については、Forest Laboratories Inc.（1-800-678-1605）、FDA（1-800-FDA-1088）または www.fda.gov/medwatch へ連絡すること。

---------- 薬物相互作用 ----------

SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）またはトリプトファンと併用しないことが望ましい（7.2）。
止血に影響を及ぼす薬剤（NSAID、アスピリン、ワルファリン）と併用する場合には注意すること（7.6）。

---------- 特別な集団への使用 ----------

妊婦：潜在的有益性が胎児への潜在的危険性を上回ると判断される場合にだけ投与すること

（8.1）。
授乳婦：授乳婦に対して投与する場合には注意すること（8.3）。
小児への使用：12 歳未満の小児 MDD 患者に対する Lexapro の安全性および有効性は確立していない（8.4）。

患者への助言に関する情報および投薬ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂：　　年　月

処方情報全文：目次*

警告：自殺傾向と抗うつ薬

1　適応症および使用法
1.1　大うつ病
1.2　全般性不安障害

2　用法・用量
2.1　大うつ病
2.2　全般性不安障害
2.3　特別な集団
2.4　Lexapro の投与中止
2.5　レクサプロから精神障害の治療に用いられるモノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）への切り替えまたは MAO 阻害剤からレクサプロへの切り替え
2.6　レクサプロとリネゾリドやメチレンブルーなどの他の MAO 阻害剤との併用

3　剤形および含量
3.1　錠剤
3.2　経口液剤

4　禁忌
4.1　モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）
4.2　ピモジド
4.3　エスシタロプラムまたはシタロプラムに対する過敏症

5　警告および使用上の注意
5.1　臨床的悪化および自殺リスク
5.2　セロトニン症候群
5.3　Lexapro の投与中止
5.4　発作
5.5　躁病／軽躁の活性化

5.6 低ナトリウム血症
5.7 異常出血
5.8 認知および運動能力の障害
5.9 閉塞隅角緑内障
5.10 合併症のある患者への使用

6 副作用
6.1 臨床試験における使用経験
6.2 市販後の使用経験

7 薬物相互作用
7.1 モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）
7.2 セロトニン作動薬
7.3 トリプタン
7.4 CNS 作用薬
7.5 アルコール
7.6 止血を阻害する薬剤（NSAID、アスピリン、ワルファリン等）
7.7 シメチジン
7.8 ジゴキシン
7.9 リチウム
7.10 ピモジドと Celexa
7.11 スマトリプタン
7.12 テオフィリン
7.13 ワルファリン
7.14 カルバマゼピン
7.15 トリアゾラム
7.16 ケトコナゾール
7.17 リトナビル
7.18 CYP3A4 および CYP2C19 阻害薬
7.19 チトクローム P4502D6 により代謝される薬剤
7.20 メトプロロール
7.21 電気痙攣療法（ECT）

8 特別な集団への使用
8.1 妊婦
8.2 産婦
8.3 授乳婦
8.4 小児への使用

8.5　高齢者への使用

9　薬物乱用および依存
9.2　乱用および依存

10　過量投与
10.1　ヒトにおける使用経験
10.2　過量投与の管理

11　組成・性状

12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態

13　非臨床毒性試験
13.1　がん原性、変異原性、生殖機能障害
13.2　動物毒性および／または薬理

14　臨床試験
14.1　大うつ病
14.2　全般性不安障害

16　供給形態／保管および取り扱い
16.1　錠剤
16.2　経口液剤

17　患者への助言に関する情報
17.1　患者に対する情報
17.2　FDA 承認投薬ガイド

※処方情報全文から省略された項目および副項目は記載されていない。

処方情報全文

警告：自殺傾向と抗うつ薬

大うつ病（MDD）患者およびその他の精神障害患者を対象とする短期投与試験で、小児、青少年および若年成人の自殺念慮および自殺行為（自殺傾向）のリスクがプラセボ群と比較して抗うつ薬群で増大した。小児、青少年または若年成人に対して Lexapro またはその他の抗うつ病薬の投与を考慮する場合は、このリスクと臨床上の必要性を比較検討すること。短期投与試験において、24 歳を超える成人では、プラセボ群と比較して、抗うつ薬群の自殺傾向のリスク増大は見られなかった。65 歳以上の成人では、プラセボ群と比較して、抗うつ薬群でリスクの減少が認められた。うつ病およびその他の特定の精神障害は、それ自体が自殺リスクの増大と関連する。抗うつ薬の投与を開始するすべての年齢の患者を適切にモニタリングし、臨床的悪化、自殺傾向または行動の異常な変化について、観察を十分に行う。家族および介護者に対し、十分な観察および処方医との情報交換の必要性について説明する。12 歳未満の小児患者に対する Lexapro の使用は承認されていない。*[警告および使用上の注意の項の臨床的悪化および自殺リスク（5.1）、患者への助言に関する情報の項の患者に対する情報（17.1）、特別な集団への使用の項の小児への使用（8.4）を参照。]*

1. 適応症および使用法

1.1 大うつ病

Lexapro（エスシタロプラム）は成人および 12～17 歳の青少年における大うつ病の急性期治療および維持療法に用いられる *[臨床試験（14.1）の項参照]*。

大うつ病エピソード（DSM-IV）とは、通常、日常機能を妨げる抑うつ気分および不快気分が著明かつ比較的持続性（ほとんど毎日、2 週間以上持続）に見られる病態であり、抑うつ気分、日常活動への興味消失、体重および／または食欲の著明な変化、不眠症または過眠症、精神運動性激越または精神運動遅滞、疲労感増大、罪悪感または無価値感、緩慢な思考または集中力障害、自殺企図または自殺念慮の 9 つの症状のうち、少なくとも 5 つの症状を呈する。

1.2 全般性不安障害

Lexapro は成人の全般性不安障害（GAD）の急性期治療に用いられる *[臨床試験（14.2）の項参照]*。

全般性不安障害（DSM-IV）とは、6 ヵ月以上持続し、本人が制御困難と感じる過度の不安および心配（懸念）を特徴とする。落ち着きのなさ、または緊張感もしくは過敏、疲れやす

さ、集中困難または心が空白になること、易刺激性、筋肉の緊張、睡眠障害の症状のうち、少なくとも 3 つの症状を伴う。

2. 用法・用量

1 日 1 回、食事摂取の有無にかかわらず朝または夕方に服用する。

2.1 大うつ病

初期治療

青少年

Lexapro の推奨用量は 10 mg の 1 日 1 回投与とする。Lexapro（10～20 mg/日）の可変用量試験で、Lexapro の有効性が示された*［臨床試験（14.1）の項参照］*。20 mg に増量する場合は、3 週間以上経過してから実施すること。

成人

Lexapro の推奨用量は 10 mg の 1 日 1 回投与とする。Lexapro の固定用量試験で、Lexapro 10 および 20 mg の有効性が示されたが、10 mg と比較して 20 mg での効果の増大は認められなかった*［臨床試験（14.1）の項参照］*。20 mg に増量する場合は、1 週間以上経過してから実施すること。

維持療法

MDD の急性エピソードへの対応後も、数ヵ月以上にわたり薬物療法の継続が必要であると一般に認められている。8 週間の急性期治療中に Lexapro を服用し、効果が認められた MDD 成人患者を対象に、Lexapro 10 または 20 mg/日の継続投与について系統的評価を行った結果、この維持療法の効果が示された*［臨床試験（14.1）の項参照］*。ただし、Lexapro の長期投与を行おうとする医師は、各患者に対する本剤の長期投与の有用性を定期的に再評価すること。維持療法の必要性を判断するために、定期的に患者の再評価を行うこと。

2.2 全般性不安障害

初期治療

成人

Lexapro の推奨開始用量は 10 mg の 1 日 1 回投与とする。20 mg に増量する場合は、1 週間以上経過してから実施すること。

維持療法

全般性不安障害は慢性疾患であると認められている。8 週間を超える GAD の治療に対する Lexapro の有効性について、系統的な検討は実施されていない。Lexapro の長期投与を行おう

とする医師は、各患者に対する本剤の長期投与の有用性を定期的に再評価すること。

2.3 特別な集団

ほとんどの高齢患者および肝機能障害のある患者の推奨用量は 10 mg/日とする。

軽度または中等度の腎機能障害のある患者では、用量調節は必要ない。重度の腎機能障害のある患者には、慎重に投与すること。

2.4 Lexapro の投与中止

Lexapro、その他の SSRI および SNRI の投与中止に関連する症状が報告されている*［警告および使用上の注意（5.3）の項参照］*。投与を中止する場合は、これらの症状についてモニタリングを行う。突然に中止するよりも、できる限りゆっくり減量することが望ましい。減量時または投与中止時に耐え難い症状が認められた場合は、前の処方量の再開を考慮する。その後、医師はさらに緩徐に減量を継続する。

2.5 レクサプロから精神障害の治療に用いられるモノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）への切り替えまたは MAO 阻害剤からレクサプロへの切り替え

精神障害の治療に用いられる MAO 阻害剤の中止からレクサプロの投与開始までは 14 日以上の間隔をあけること。逆に、レクサプロ中止後に精神障害の治療のために MAO 阻害剤の投与を開始する場合には、14 日以上の間隔をあけること*［禁忌（4.1）を参照］*。

2.6 レクサプロとリネゾリドやメチレンブルーなどの他の MAO 阻害剤との併用

セロトニン症候群のリスクが増加するため、リネゾリド投与中またはメチレンブルー静注中の患者に対してレクサプロの投与を開始しないこと。精神症状に対するより緊急の治療を要する患者に関しては、入院などの他の対応を検討する必要がある*［禁忌（4.1）を参照］*。

一部の症例では、レクサプロ投与中の患者に対してリネゾリド投与またはメチレンブルー静注による緊急治療を要する場合がある。リネゾリド投与またはメチレンブルー静注に代わる受容可能な治療法がなく、個別の患者でリネゾリド投与またはメチレンブルー静注によるベネフィットがセロトニン症候群のリスクを上回ると考えられる場合には、レクサプロの投与を直ちに中止し、リネゾリド投与またはメチレンブルー静注を行うことが可能である。この場合患者にセロトニン症候群の徴候がないか観察し、観察期間は 2 週間または最終のリネゾリド投与もしくはメチレンブルー静注から 24 時間後のいずれか早い時点までとする。レクサプロの投与は、リネゾリド投与またはメチレンブルー静注の最終実施時から 24 時間後

に再開してよい*［警告および使用上の注意（5.2）を参照］*。

静注以外の経路（経口錠剤や局所注射など）によるメチレンブルー投与または 1 mg/kg を大幅に下回る用量でのメチレンブルー静注を、レクサプロと併用した場合のリスクは不明である。しかし医師は、このような使用でセロトニン症候群の徴候が突発的に発現する可能性を認識する必要がある*［警告および使用上の注意（5.2）を参照］*。

3. 剤形および含量

3.1 錠剤

Lexapro 錠は、エスシタロプラムシュウ酸塩を含有する円形のフィルムコーティング錠であり、含量は、エスシタロプラムに換算して 5 mg、10 mg、20 mg に相当する。10 mg 錠および 20 mg 錠には割線が入っている。片面には「FL」と刻印され、もう一面にはそれぞれの含量に応じて「5」、「10」、「20」のいずれかが刻印されている。

3.2 経口液剤

Lexapro 経口液剤はエスシタロプラムに換算して 1 mg/mL に相当するエスシタロプラムシュウ酸塩を含有する。

4. 禁忌

4.1 モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）

セロトニン症候群のリスクが増加するため、精神障害の治療に用いられる MAO 阻害剤を、レクサプロの投与中または投与中止後 14 日以内に投与することは禁忌である。精神障害の治療に用いられる MAO 阻害剤の中止後 14 日以内にレクサプロを投与することも禁忌である*［用法・用量（2.5）を参照］*。

セロトニン症候群のリスクが増加するため、リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAO 阻害剤を投与中の患者に対して、レクサプロの投与を開始することも禁忌である*［用法・用量（2.6）、警告および使用上の注意（5.2）を参照］*。

4.2 ピモジド

ピモジドを服用している患者には併用しないこと*［薬物相互作用（7.10）の項参照］*。

4.3 エスシタロプラムまたはシタロプラムに対する過敏症

エスシタロプラム、シタロプラムまたは Lexapro の添加物に対する過敏症のある患者には投与しないこと。

5. 警告および使用上の注意

5.1 臨床的悪化および自殺リスク

成人および小児大うつ病（MDD）患者では、抗うつ薬の服用の有無にかかわらず、うつ病の悪化および／または自殺念慮および自殺行為（自殺傾向）または行動の異常な変化が出現することがある。このリスクは著明な寛解が得られるまで持続することがある。自殺はうつ病およびその他の特定の精神障害のリスクとして知られており、これらの精神障害自体が最も強い自殺の予測因子となる。しかし、治療初期に一部の患者において、抗うつ薬がうつ病の悪化および自殺傾向の発現に関与するおそれがあることが以前より懸念されている。抗うつ薬（SSRI 等）の短期プラセボ対照試験を統合分析した結果、大うつ病（MDD）およびその他の精神障害を有する小児、青少年および若年成人（18～24 歳）において、これらの薬剤が自殺念慮および自殺行為（自殺傾向）のリスクを増大させることが示された。短期投与試験で、24 歳を超える成人では、プラセボ群と比較して、抗うつ薬群の自殺傾向リスクの増大は示されなかった。65 歳以上の成人ではプラセボ群と比較して、抗うつ薬群で自殺傾向リスクの減少が認められた。

MDD、強迫性障害（OCD）またはその他の精神障害を有する小児および青少年を対象とするプラセボ対照試験の統合分析には、4,400 例を超える患者を対象とする 9 種類の抗うつ薬の短期投与試験が合計 24 件含まれていた。MDD または他の精神障害を有する成人を対象とするプラセボ対照試験の統合分析には、77,000 例を超える患者を対象とする 11 種類の抗うつ薬の短期投与試験（投与期間の中央値が 2 ヵ月）が合計 295 件含まれていた。自殺傾向のリスクには薬剤間で大幅なばらつきがあったが、若年患者におけるリスクの増大傾向はほぼすべての薬剤で認められた。自殺傾向の絶対リスクに関して、適応症間で差が認められ、MDD で発現率が最も高かった。ただし、年齢層内の適応症間では、リスクの差（薬剤群対プラセボ群）は比較的安定していた。これらのリスクの差（投与例 1,000 例当たりの自殺傾向発現症例数に関する薬剤群とプラセボ群の差）を**表 1** に示す。

表 1

年齢範囲	**投与例 1,000 例当たりの自殺傾向発現症例数に関する薬剤群とプラセボ群の差**
	プラセボ群と比較した増加件数
＜18 歳	14 件
18～24 歳	5 件
	プラセボ群と比較した減少件数
25～64 歳	1 件
≧65 歳	6 件

小児試験では自殺の発現はなかった。成人試験では自殺が認められたが、その件数は自殺

に対する薬剤の影響について結論付けるには不十分であった。

自殺傾向のリスクがより長期間、すなわち数ヵ月以上の使用で持続するかどうかは不明である。ただし、うつ病の成人患者を対象とするプラセボ対照、維持療法試験の結果、抗うつ薬の投与によりうつ病の再発が遅延する可能性があることを示すエビデンスが十分に得られている。

いずれの適応症に対しても抗うつ薬を投与されているすべての患者を適切にモニタリングし、特に、薬物療法開始後数ヵ月間または用量の増減時には、臨床的悪化、自殺傾向および行動の異常な変化について、観察を十分に行う。

MDD やその他の精神疾患および非精神疾患の適応症に対して抗うつ薬を投与されている成人患者および小児患者に、不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁および躁病の症状が報告されている。このような症状の発現とうつ病の悪化および／または自殺衝動の発現との因果関係は確立していないが、これらの症状が自殺傾向発現の前駆症状ではないかと懸念されている。

うつ病が持続的に悪化している患者、または自殺傾向もしくはうつ病悪化や自殺傾向の前駆症状と考えられる症状が発現している患者では、特に、これらの症状が重度である場合、急激に発現した場合、または患者の主症状ではなかった場合には、薬剤の投与中止を含む治療レジメンの変更を考慮すること。

投与の中止が決定された場合には、可能な限り急速に用量の漸減を行うこと。ただし、薬剤を突然に中止すると何らかの症状が生じるおそれがあることを認識した上で実施すること*［用法・用量（2.4）の項参照］*。

MDD またはその他の精神疾患および非精神疾患な適応症に対して抗うつ薬を投与されている患者の家族および介護者に対して、激越、易刺激性、行動の異常な変化および上述のその他の症状、自殺傾向の発現について観察を行い、このような症状が発現した場合には直ちに医療従事者に連絡する必要があることを説明すること。このような観察には、家族および介護者による日常的な観察が含まれる*［患者への助言に関する情報（17.1）の項参照］*。Lexapro は、過量投与のリスクを軽減するために、良好な患者管理が得られる最小限の量の錠剤を処方する。

双極性障害患者のスクリーニング

大うつ病エピソードは双極性障害の初期症状の場合がある。一般に、双極性障害のリスク患者においては、このようなエピソードを抗うつ薬のみで治療すると、混合性／躁病エピソードが起こりやすくなる可能性が高まると考えられている（しかし、対照試験において確立されていない）。上述のいずれの症状がこのような変化を示しているかについては不明である。しかし、抗うつ薬の投与を開始する前に、抑うつ症状のある患者のスクリーニングを十分に行い、双極性障害のリスクの有無について判断すること。このようなスクリーニングには、自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴などの詳細な精神医学的病歴を含めること。双極性うつ病の治療に対する Lexapro の使用は承認されていないことに留意する。

5.2 セロトニン症候群

レクサプロを含むSNRIおよびSSRIに生命を脅かす可能性があるセロトニン症候群の発現が報告されている。単独投与の症例もあるが、特に他のセロトニン作用薬（トリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、buspirone、St. John's wort を含む）およびセロトニンの代謝を阻害する薬剤（特にリネゾリド、メチレンブルー静注など、精神障害の治療などの目的で用いられる MAO 阻害剤）との併用投与の場合の報告が多い。

セロトニン症候群の症状としては精神状態の変化（激越、幻覚、譫妄、昏睡など）、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、浮動性めまい、発汗、潮紅、高熱など）、神経筋症状（振戦、固縮、ミオクローヌス、反射亢進、協調運動障害など）、発作、消化管症状（悪心、嘔吐、下痢など）などがある。セロトニン症候群の発現がないか、患者の観察を行うこと。

レクサプロと精神障害の治療に用いられる MAO 阻害剤との併用は禁忌である。また、リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAO 阻害剤を投与中の患者に対してもレクサプロの投与を開始しないこと。投与経路に関する情報を含むメチレンブルーの報告は、いずれも 1 mg/kg～8 mg/kg の用量範囲での静注であった。他の経路（経口錠剤や局所組織注射など）や、これよりも低用量でのメチレンブルー投与に関する報告はなかった。レクサプロを投与中の患者に対して、リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAO 阻害剤の投与開始を要する場合がある。レクサプロは、MAO 阻害剤の投与を開始する前に中止しなければならない*［禁忌（4.1）、用法・用量（2.5 および 2.6）を参照］*。

レクサプロと他のセロトニン作用薬（トリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、buspirone、トリプトファン、St. John's wort を含む）との併用が臨床上妥当な場合、特に治療開始時および用量増加時にセロトニン症候群のリスクが高くなる可能性を、患者に知らせる必要がある。

上記の事象が発現した場合には、レクサプロおよび併用しているセロトニン作用薬の投与を直ちに中止し、支持・対症療法を開始する必要がある。

5.3 Lexapro の投与中止

Lexapro、その他の SSRI および SNRI（セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬）の市販後に、これらの薬剤の中止時、特に突然の中止時に発現した有害事象の自発報告が認められている。報告された有害事象は、不快気分、易刺激性、激越、浮動性めまい、感覚障害（電気ショック様感覚などの錯感覚等）、不安、錯乱、頭痛、嗜眠、情動不安定、不眠症および軽躁等である。これらの事象は一般に自然消失するが、重篤な離脱症状も報告されてい

る。

Lexapro の投与を中止する場合には、これらの症状についてモニタリングを行う。突然に中止するよりも、できる限りゆっくり減量することが望ましい。減量時または投与中止時に耐え難い症状が認められた場合は、前の処方量の再開を考慮する。その後、医師はさらに緩徐に減量を継続する*［用法・用量（2.4）の項参照］*。

5.4 発作

動物実験において、ラセミ体であるシタロプラムの抗痙攣効果が認められたが、発作障害の患者を対象とする Lexapro の系統的な評価は実施されていない。本剤の市販前試験では、これらの患者は臨床試験から除外された。Lexapro の臨床試験で、Lexapro 投与と関連する痙攣の症例が報告されている。MDD の治療に有効な他の薬剤と同様に、発作障害の病歴のある患者には、Lexapro の投与を慎重に開始すること。

5.5 躁病／軽躁の活性化

MDD 患者を対象とする Lexapro のプラセボ対照試験において、Lexapro 群 715 例中 1 例（0.1%）で躁病／軽躁の活性化が報告され、プラセボ群 592 例では報告されなかった。さらに、Lexapro 投与に関連する軽躁が 1 例報告された。ラセミ体であるシタロプラムおよび MDD の治療に有効なその他の市販薬を投与された大感情障害患者のごく一部でも、躁病／軽躁の活性化が報告されている。MDD の治療に有効な他のすべての薬剤と同様に、躁病の病歴のある患者には、Lexapro を慎重に投与すること。

5.6 低ナトリウム血症

Lexapro を含む SSRI および SNRI の投与により低ナトリウム血症が起こることがある。多くの場合、このような低ナトリウム血症は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）によるものであると考えられ、Lexapro の投与中止により回復した。血清中ナトリウムが 110 mmol/L 未満の症例が報告されている。高齢患者では、SSRI および SNRI により低ナトリウム血症の発現リスクが増大するおそれがある。利尿薬を服用している患者またはその他の理由により体液量が減少している患者でもリスクが増大するおそれがある*［高齢者への使用（8.5）の項参照］*。症候性低ナトリウム血症のある患者では、Lexapro の投与中止を考慮し、適切な医学的処置を開始する。

低ナトリウム血症の徴候および症状には、頭痛、集中困難、記憶障害、錯乱、脱力、不安定等があり、転倒に至るおそれがある。より重度および／または急性症例に伴う徴候および症状には、幻覚、失神、発作、昏睡、呼吸停止、死亡等があった。

5.7 異常出血

Lexapro を含む SSRI および SNRI は出血事象のリスクを増大させるおそれがある。アスピ

リン、非ステロイド性抗炎症薬、ワルファリンおよびその他の抗凝固薬の併用は出血事象のリスクを増大させるおそれがある。症例報告および疫学的研究（症例対照およびコホートデザイン）で、セロトニン再取り込み阻害薬投与と消化管出血発現の関連性が示された。SSRIおよびSNRIの投与に関連する出血事象は、斑状出血、血腫、鼻出血および点状出血から生命を脅かす出血にまで及んだ。

LexaproとNSAID、アスピリンまたは血液凝固に影響を及ぼすその他の薬剤の併用に関連する出血リスクを患者に対して説明すること。

5.8　認知および運動能力の障害

健康被験者を対象とする試験では、Lexapro 10 mg/日による知的機能または精神運動機能の障害は認められなかった。しかし、いずれの向精神薬も判断力、思考または運動技能を低下させるおそれがあるため、Lexaproの投与が自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する能力に影響を及ぼさないことが十分に確かになるまで、このような活動を行わないように患者に注意すること。

5.9　閉塞隅角緑内障

閉塞隅角緑内障：レクサプロを含む多数の抗うつ剤使用後に起きる散大瞳孔が、虹彩切除を受けていない解剖学的に狭隅角の患者において、閉塞隅角緑内障の発現を誘発する可能性がある。

5.10　合併症のある患者への使用

何らかの全身性合併症を有する患者に対するLexaproの使用経験は限られている。代謝変化または血行動態反応を引き起こす疾患または状態のある患者にLexaproを投与する場合には、注意すること。

心筋梗塞や不安定な心疾患に最近罹患した患者を対象とするLexaproの系統的な評価は行われていない。本剤の市販前試験では、これらの疾患と診断された患者は、一般に臨床試験から除外された。

肝機能障害のある被験者において、ラセミ体であるシタロプラムのクリアランスが減少し、血漿中濃度が増加した。肝機能障害のある患者に対するLexaproの推奨用量は10 mg/日とする*［用法・用量（2.3）の項参照］*。

エスシタロプラムは広範囲に代謝されるため、尿中への未変化体の排泄は主要な排泄経路ではない。しかし、十分な症例数の重度腎機能障害患者においてLexaproの長期投与の評価が行われるまで、このような患者には慎重に投与すること*［用法・用量（2.3）の項参照］*。

6. 副作用

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際に認められる発現率を反映していないおそれがある。

臨床試験データの情報源

小児（6～17 歳）

二重盲検、プラセボ対照試験の小児 MDD 患者 576 例（Lexapro 群 286 例、プラセボ群 290 例）より有害事象を収集した。12 歳未満の小児患者に対する Lexapro の安全性および有効性は確立していない。

成人

二重盲検、プラセボ対照試験でエスシタロプラムを投与された MDD 患者 715 例およびプラセボを投与された 592 例より Lexapro の有害事象情報を収集した。非盲検試験で、さらに 284 例の MDD 患者が新たにエスシタロプラムの投与を受けた。GAD 患者における Lexapro の有害事象情報は、二重盲検、プラセボ対照試験でエスシタロプラムを投与された 429 例およびプラセボを投与された 427 例より収集した。

投与期間中の有害事象は、治験責任医師が主に一般的な問診により収集し、治験責任医師が自ら選択した用語を使用して記録した。そのため、まず同様の種類の事象を少数の標準化された事象カテゴリーに分類しなければ、有害事象発現例の割合について、意味のある推定値を得ることはできない。後述の表では、世界保健機関（WHO）標準用語集を使用して、報告された有害事象を分類した。

表中に記載された副作用の頻度は、記載された種類の有害事象が試験治療下に 1 回以上発現した人の割合を示す。ベースライン評価後の投与期間中に初めて発現した事象または増悪した事象を試験治療下に発現した事象と判断した。

投与中止に至った有害事象

大うつ病

小児（6～17 歳）

Lexapro 群 286 例のうち 3.5%およびプラセボ群 290 例のうち 1%で、有害事象により投与中止に至った。投与中止に至った有害事象のうち最も多く認められたもの（発現率が Lexapro 群で 1%以上、かつプラセボ群よりも高い）は、不眠（症）（Lexapro 群 1%、プラセボ群 0%）であった。

成人

プラセボ対照試験で Lexapro を投与されたうつ病患者 715 例のうち、6%で有害事象により投与が中止されたのに対し、プラセボ群では 592 例のうち 2%で有害事象により投与が中止された。固定用量 2 試験では、有害事象による中止例の割合に関して、Lexapro 10 mg/日群とプラセボ群に有意差は認められなかった。Lexapro の固定用量 20 mg/日に割り付けられた患者のうち、有害事象による中止例の割合は 10%であり、Lexapro 10 mg/日群（4%）およびプラセボ群（3%）と比較して有意差が認められた。Lexapro 群患者の 1%以上で中止に至った有害事象のうち、中止例の割合がプラセボ群の 2 倍以上となった有害事象は、嘔気（2%）および射精障害（男性患者の 2%）であった。

全般性不安障害

成人

プラセボ対照試験で Lexapro 10～20 mg/日を投与された GAD 患者 429 例のうち、8%で有害事象により投与が中止されたのに対し、プラセボ群では 427 例のうち 4%で有害事象により投与が中止された。Lexapro 群患者の 1%以上で中止に至った有害事象のうち、中止例の割合がプラセボ群の 2 倍以上となった有害事象は、嘔気（2%）、不眠（症）（1%）および疲労（1%）であった。

プラセボ対照試験における副作用の発現率

大うつ病

小児（6～17 歳）

小児患者の副作用の全般的な発現状況は、表 2 に示した通り、概ね成人の試験と同様であった。しかし、背（部）痛、尿路感染、嘔吐、鼻充血の副作用（表 2 に記載されたもの、およびコード化された用語が情報価値のないものまたは誤解を招くものは除外）は Lexapro 群での発現率が 2%以上で、プラセボ群よりも高かった。

成人

Lexapro 群で最も多く認められた副作用（発現率が約 5%以上、かつプラセボ群の約 2 倍）は、不眠（症）、射精障害（主に射精遅延）、嘔気、多汗、疲労および傾眠であった。

プラセボ対照試験で 10～20 mg/日の Lexapro の投与を受けたうつ病患者 715 例において、試験治療下に発現した有害事象の発現率（パーセント単位に四捨五入）を表 2 に示す。Lexapro 群の 2%以上に発現し、かつ Lexapro 群の発現率がプラセボ群よりも高い事象を記載した。

表 2		
発現率が 2%以上で、かつプラセボ群よりも高い大うつ病患者の試験治療下の副作用		
副作用	Lexapro 群	プラセボ群
	(N=715)	(N=592)
	%	%
自律神経系障害		
口内乾燥	6%	5%
多汗	5%	2%
中枢・末梢神経系障害		
めまい	5%	3%
消化管障害		
嘔気	15%	7%
下痢	8%	5%
便秘	3%	1%
消化障害	3%	1%
腹痛	2%	1%
全身		
インフルエンザ様症候群	5%	4%
疲労	5%	2%
精神障害		
不眠（症）	9%	4%
傾眠	6%	2%
食欲減退	3%	1%
リビドー減退	3%	1%
呼吸器系障害		
鼻炎	5%	4%
副鼻腔炎	3%	2%
泌尿生殖器		
射精障害[1,2]	9%	<1%
インポテンス[2]	3%	<1%
無オルガニスム症[3]	2%	<1%

1 主に射精遅延
2 使用された分母は男性のみ（Lexapro 群 N＝225、プラセボ群 N＝188）
3 使用された分母は女性のみ（Lexapro 群 N＝490、プラセボ群 N＝404）

全般性不安障害

成人

Lexapro 群で最も多く認められた副作用（発現率が約 5%以上、かつプラセボ群の約 2 倍）は、嘔気、射精障害（主に射精遅延）、不眠（症）、疲労、リビドー減退、無オルガニスム症であった。

プラセボ対照試験で 10～20 mg/日の Lexapro の投与を受けた GAD 患者 429 例において、試験治療下に発現した有害事象の発現率（パーセント単位に四捨五入）を**表 3** に示す。Lexapro 群の 2%以上に発現し、Lexapro 群の発現率がプラセボ群よりも高い事象を記載した。

表 3

発現率が 2%以上で、かつプラセボ群よりも高い全般性不安障害患者の試験治療下の副作用

副作用	Lexapro 群 (N=429) %	プラセボ群 (N=427) %
自律神経系障害		
口内乾燥	9%	5%
多汗	4%	1%
中枢・末梢神経系障害		
頭痛	24%	17%
異常感覚	2%	1%
消化管障害		
嘔気	18%	8%
下痢	8%	6%
便秘	5%	4%
消化障害	3%	2%
嘔吐	3%	1%
腹痛	2%	1%
鼓腸放屁	2%	1%
歯痛	2%	0%
全身		
疲労	8%	2%
インフルエンザ様症候群	5%	4%
筋・骨格系障害		
頸肩痛	3%	1%
精神障害		
傾眠	13%	7%

不眠（症）	12%	6%
リビドー減退	7%	2%
異夢	3%	2%
食欲減退	3%	1%
嗜眠	3%	1%
呼吸器系障害		
あくび	2%	1%
泌尿生殖器		
射精障害[1,2]	14%	2%
無オルガニスム症[3]	6%	<1%
月経異常	2%	1%

1 主に射精遅延
2 使用された分母は男性のみ（Lexapro 群 N＝182、プラセボ群 N＝195）
3 使用された分母は女性のみ（Lexapro 群 N＝247、プラセボ群 N＝232）

副作用の用量依存性

固定用量 2 試験における副作用の発現率を統合し、主な副作用（Lexapro 10 mg 群または 20 mg 群のいずれかで発現率が 5%以上）の用量依存性を検討した。Lexapro 10 mg 群の有害事象の全発現率（66%）はプラセボ群（61%）と同様であったのに対し、Lexapro 20 mg/日群の発現率はより高かった（86%）。Lexapro 20 mg/日群に発現した主な副作用のうち、発現率が Lexapro 10 mg/日群の約 2 倍であり、かつプラセボ群の約 2 倍の副作用を表 4 に示す。

表 4

大うつ病患者の主な副作用の発現率

副作用	**プラセボ群**	**10 mg/日群**	**20 mg/日群**
	（N=311）	**Lexapro**	**Lexapro**
		（N=310）	**（N=125）**
不眠（症）	4%	7%	14%
下痢	5%	6%	14%
口内乾燥	3%	4%	9%
傾眠	1%	4%	9%
めまい	2%	4%	7%
多汗	<1%	3%	8%
便秘	1%	3%	6%
疲労	2%	2%	6%
消化障害	1%	2%	6%

SSRI による男性および女性の性機能障害

精神障害の症状として、性的欲求、性的能力および性的満足感の変化が高頻度に発現するが、これらの変化が薬物治療により生じることもある。特に、一部のエビデンスで、SSRI がこのような好ましくない性的事象を引き起こすおそれがあると示唆されている。

しかし、性的欲求、性的能力および性的満足感に関する好ましくない事象の発現率および重症度については、患者や医師が話したがらないこともあり、信頼できる推定値を得ることは困難である。そのため、製品ラベルに引用された好ましくない性的事象および性的能力の推定発現率は、実際の発現率を過小評価している可能性が高い。

表 5

プラセボ対照試験における性的副作用の発現率

有害事象	**Lexapro 群**	**プラセボ群**
	男性のみ	
	(N=407)	(N=383)
射精障害 （主に射精遅延）	12%	1%
リビドー減退	6%	2%
インポテンス	2%	<1%
	女性のみ	
	(N=737)	(N=636)
リビドー減退	3%	1%
無オルガニスム症	3%	<1%

エスシタロプラムの投与による性機能障害を検討した適切なデザインの試験はない。

すべての SSRI で持続勃起症が報告されている。

SSRI 投与に関連する性機能障害の正確なリスクを知ることは困難だが、医師は、このような副作用の可能性について定期的に問診を行うべきである。

バイタルサインの変動

（1）ベースラインからのバイタルサインの平均変化量（脈拍、収縮期血圧および拡張期血圧）、（2）臨床的意義のあるベースラインからのバイタルサインの変化量の基準を満たす患者の割合に関して、Lexapro 群とプラセボ群を比較した。これらの解析の結果、Lexapro の投与に関連するバイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった。また、Lexapro 群の被験者を対象に、仰臥位と立位でのバイタルサインの測定値を比較した結果、Lexapro の投与は起立性の変化と関連しないことが示された。

体重の変動

臨床的に重要な体重の変化に関して、対照試験の Lexapro 群とプラセボ群に差は見られなかった。

臨床検査値の変動

（1）血清生化学検査、血液学的検査および尿検査の様々な検査項目におけるベースラインからの平均変化量、（2）臨床的意義のあるベースラインからの検査項目の変化の基準を満たす患者の割合に関して、Lexapro 群とプラセボ群を比較した。これらの解析の結果、Lexapro の投与に関連する臨床検査パラメータの臨床的に重要な変化は認められなかった。

ECG の変化

レクサプロ群（N=625）とプラセボ群（N=527）の心電図の異常値に関する比較を実施した。異常値はベースラインからの QTc の変化が 60 msec 超、または投与後の絶対値が 500 msec 超であること、および心拍数がベースラインから 25%変化し 100 bpm 超まで増加（頻脈の異常値）または 50 bpm 未満まで減少（徐脈の異常値）を示すこととして定義した。レクサプロ群では 500 msec 超の QTcF 間隔または 60 msec 超の延長を示した患者がいなかったが、プラセボ群では患者の 0.2%がこれに該当した。頻脈の異常値の出現率はレクサプロ群とプラセボ群で 0.2%であった。徐脈の異常値の出現率はレクサプロ群で 0.5%、プラセボ群で 0.2%であった。

健康被験者 113 例を対象として、QTcF 間隔を評価するランダム化プラセボ・陽性（モキシフロキサシン 400 mg）対照クロスオーバー反復投与用量漸増試験を実施した。プラセボ群との差は、エスシタロプラム 10 mg の 1 日 1 回投与では最大平均 4.5 msec（95%信頼区間上限：6.4 msec）、治療用量を超えるエスシタロプラム 30 mg の 1 日 1 回投与では最大平均 10.7 msec（95%信頼区間上限：12.7 msec）であった。確定した曝露反応関係に基づいて算出すると、20 mg を投与した場合の最高血中濃度での QTcF の予測変化値はプラセボ群との差で 6.6 msec（95%信頼区間：7.9 msec）となる。エスシタロプラム 30 mg 1 日 1 回投与の平均最高血中濃度は、定常状態での最大推奨治療用量（20 mg）の平均最高血中濃度の 1.7 倍であった。治療用量を超えるエスシタロプラム 30 mg での曝露は、遺伝的に CYP2C19 の活性が欠損していることが判明している患者に治療用量の 20 mg を投与した場合に予測される定常状態の濃度と同程度である。

Lexapro の市販前評価で認められたその他の反応

市販前評価期間中に、二重盲検試験または非盲検試験で最長 1 年間 Lexapro の投与を受けた患者 1,428 例より報告された試験治療下に発現した有害事象（「副作用」の項の冒頭で定義された）の一覧表を以下に示す。この一覧表には、**表 2 および 3** に記載された事象、薬剤との因果関係が薄く、発現率が 1%未満またはプラセボ群よりも低い事象、非常に一般的であ

るため情報価値のない事象、報告回数が 1 回のみの事象のうち、急激に生命を脅かす実質的な可能性がない事象は含まれていない。事象は器官別に分類した。臨床的な重要性が極めて高い事象は「警告および使用上の注意」の項（5）に記載した。

心・血管－高血圧、心悸亢進
中枢・末梢神経系障害－ふらつき（感）、偏頭痛
消化管障害－腹部痙直、胸やけ、胃腸炎
全身－アレルギー、胸痛、発熱、ほてり、四肢疼痛
代謝・栄養障害－体重増加
筋・骨格系障害－関節痛、筋（肉）痛、顎部のこわばり
精神障害－食欲亢進、集中力障害、刺激性
女性生殖（器）障害－月経性痙直、月経異常
呼吸器系障害－気管支炎、咳、鼻充血、洞うっ血、洞性頭痛
皮膚・皮膚付属器障害－発疹
特殊感覚－霧視（感）、耳鳴
泌尿器系障害－頻尿、尿路感染

6.2　市販後の使用経験

エスシタロプラム市販後に報告された副作用

上述の副作用の他に、世界各国より入手したエスシタロプラムの自発報告から後述の副作用が認められた。これらの副作用は、重篤度、報告頻度またはエスシタロプラムとの因果関係の可能性の組み合わせにより選択されたものであり、ラベルの他の箇所には記載されていない。しかし、これらの副作用は症例数が不明な集団より自発的に報告されたものであるため、その頻度を確実に推定したり、薬剤曝露との因果関係を確立することが必ずしもできるわけではない。副作用の詳細は以下の通りである。

血液およびリンパ系障害：貧血、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、白血球減少症、血小板減少症
心臓障害：心房細動、徐脈、心不全、心筋梗塞、頻脈、torsade de pointes、心室性不整脈、心室性頻脈
耳および迷路障害：回転性めまい
内分泌障害：糖尿病、高プロラクチン血症、SIADH
眼障害：閉塞隅角緑内障、複視、散瞳、視覚障害
胃腸障害：嚥下障害、胃腸出血、胃食道逆流、膵炎、直腸出血
全身障害および投与局所様態：異常歩行、無力症、浮腫、転倒、異常感、倦怠感
肝胆道系障害：劇症肝炎、肝不全、肝壊死、肝炎
免疫系障害：アレルギー反応、アナフィラキシー

臨床検査：ビリルビン増加、体重減少、心電図 QT 延長、肝酵素上昇、高コレステロール血症、INR 増加、プロトロンビン減少
代謝および栄養障害：高血糖、低血糖症、低カリウム血症、低ナトリウム血症
筋骨格系および結合組織障害：筋痙攣、筋硬直、筋力低下、横紋筋融解
神経系障害：アカシジア、健忘、運動失調、舞踏病アテトーゼ、脳血管発作、構語障害、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、大発作痙攣（または痙攣）、感覚鈍麻、ミオクローヌス、眼振、パーキンソニズム、下肢静止不能、発作、失神、遅発性ジスキネジー、振戦
妊娠、産褥および周産期の状態：自然流産
精神障害：急性精神病、攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、自殺既遂、錯乱、離人症、うつ病の増悪、譫妄、妄想、失見当識、非現実感、幻覚（幻視と幻聴）、気分動揺、神経過敏、悪夢、パニック反応、妄想症、落ち着きのなさ、自傷行為または自傷念慮、自殺企図、自殺念慮、自殺傾向
腎および尿路障害：急性腎不全、排尿困難、尿閉
生殖系および乳房障害：月経過多、持続勃起症
呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、鼻出血、肺塞栓症、新生児肺高血圧症
皮膚および皮下組織障害：脱毛症、血管浮腫、皮膚炎、斑状出血、多形紅斑、光線過敏性反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、蕁麻疹
血管障害：深部静脈血栓症、潮紅、高血圧クリーゼ、低血圧、起立性低血圧、静脈炎、血栓症

7. 薬物相互作用

7.1 モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）

［用法・用量（2.5 および 2.6）、禁忌（4.1）、警告および使用上の注意（5.2）を参照］

7.2 セロトニン作動薬

［用法・用量（2.5 および 2.6）、禁忌（4.1）、警告および使用上の注意（5.2）を参照］

7.3 トリプタン

SSRI およびトリプタンの投与によるセロトニン症候群の市販後報告がまれにあった。Lexapro とトリプタンの併用が臨床上必要な場合、特に投与開始時および増量時には、患者の観察を十分に行うこと*［警告および使用上の注意（5.2）の項参照］*。

7.4 CNS 作用薬

エスシタロプラムの主要な中枢神経系（CNS）作用を考慮して、他の中枢作用薬と併用してエスシタロプラムを投与する場合には注意すること。

7.5 アルコール

臨床試験で Lexapro はアルコールによる認知および運動に及ぼす影響を増強しなかったが、他の向精神薬と同様に、Lexapro 服用患者はアルコールを摂取しないことが望ましい。

7.6 止血を阻害する薬剤（NSAID、アスピリン、ワルファリン等）

血小板によるセロトニン放出は止血に重要な役割を果たす。症例対照およびコホートデザインの疫学的研究で、セロトニン再取り込みを阻害する向精神薬の投与と上部消化管出血発現との関連性が認められ、また NSAID またはアスピリンの併用により出血リスクが増大するおそれがあることも示された。SSRI および SNRI とワルファリンの併用時に、出血増加を含む抗凝固作用の変化が報告されている。ワルファリン投与患者では、Lexapro の投与開始時または投与中止時にモニタリングを十分に行う。

7.7 シメチジン

ラセミ体であるシタロプラム 40 mg/日を 21 日間投与された被験者に対して、シメチジン 1 日 2 回 400 mg を 8 日間併用した結果、シタロプラムの AUC および C_{max} がそれぞれ 43%および 39%増加した。これらの所見の臨床的意義は不明である。

7.8 ジゴキシン

ラセミ体であるシタロプラム 40 mg/日を 21 日間投与された被験者に対して、シタロプラムとジゴキシン（1 mg の単回投与）を併用した結果、シタロプラムおよびジゴキシンの薬物動態に有意な影響は見られなかった。

7.9 リチウム

ラセミ体であるシタロプラム（40 mg/日で 10 日間投与）とリチウム（30 mmol/日で 5 日間投与）の併用はシタロプラムおよびリチウムの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。しかし、標準的な臨床診療に従って、リチウムの用量調節を適切に行いながら血漿中リチウム濃度のモニタリングを行うこと。リチウムはエスシタロプラムのセロトニン作動性を増強するおそれがあるため、Lexapro とリチウムを併用する場合には注意すること。

7.10 ピモジドと Celexa

対照試験で、ピモジド 2 mg の単回投与とラセミ体であるシタロプラム 40 mg の 11 日間の 1 日 1 回投与を併用した結果、ピモジド単剤投与群と比較して、QTc 間隔が平均して約 10 msec 延長した。ラセミ体であるシタロプラムはピモジドの平均 AUC および C_{max} を変化させなかった。この薬力学的相互作用の機序は不明である。

7.11 スマトリプタン

SSRI およびスマトリプタンの併用後の脱力、反射亢進、協調運動障害が市販後にまれに報告されている。スマトリプタンと SSRI（フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、シタロプラム、エスシタロプラム等）の併用が臨床上必要な場合には、患者の観察を適切に行う。

7.12 テオフィリン

ラセミ体であるシタロプラム（40 mg/日で 21 日間投与）と CYP1A2 の基質であるテオフィリン（300 mg の単回投与）の併用はテオフィリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。シタロプラムの薬物動態に対するテオフィリンの影響は評価されていない。

7.13 ワルファリン

ラセミ体であるシタロプラムを 40 mg/日で 21 日間投与した結果､CYP3A4 の基質であるワルファリンの薬物動態に対する影響は見られなかった。プロトロンビン時間が 5%延長したが、その臨床的意義は不明である。

7.14 カルバマゼピン

ラセミ体であるシタロプラム（40 mg/日で 14 日間投与）とカルバマゼピン（400 mg/日に調節し 35 日間投与）の併用は CYP3A4 の基質であるカルバマゼピンの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。血漿中シタロプラムのトラフ濃度に影響は認められなかったが、カルバマゼピンの酵素誘導性を踏まえ、両剤を併用する場合には、カルバマゼピンがエスシタロプラムのクリアランスを増大する可能性を考慮すること。

7.15 トリアゾラム

ラセミ体であるシタロプラム（40 mg/日に調節し 28 日間投与）と CYP3A4 の基質であるトリアゾラム（0.25 mg の単回投与）の併用はシタロプラムおよびトリアゾラムの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

7.16 ケトコナゾール

ラセミ体であるシタロプラム（40 mg）と CYP3A4 を強力に阻害するケトコナゾール（200 mg）を併用した結果、ケトコナゾールの C_{max} および AUC がそれぞれ 21%および 10%減少したが、シタロプラムの薬物動態に対する有意な影響は見られなかった。

7.17 リトナビル

CYP3A4 の基質であり、かつ CYP3A4 を強力に阻害するリトナビルの単回投与（600 mg）とエスシタロプラム（20 mg）の併用は、リトナビルおよびエスシタロプラムの薬物動態に

影響を及ぼさなかった。

7.18 CYP3A4 および CYP2C19 阻害薬

In vitro 試験で、CYP3A4 および CYP2C19 がエスシタロプラムの主要代謝酵素であることが示された。しかし、エスシタロプラム（20 mg）と CYP3A4 を強力に阻害するリトナビル（600 mg）の併用はエスシタロプラムの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。エスシタロプラムは複数の酵素系により代謝されるため、単一の酵素を阻害してもエスシタロプラムのクリアランスはほとんど減少しないと考えられる。

7.19 チトクローム P4502D6 により代謝される薬剤

In vitro 試験で、CYP2D6 に対するエスシタロプラムの阻害作用は示されなかった。また、ラセミ体であるシタロプラムを反復投与した時の定常状態のシタロプラム濃度に関して、CYP2D6 の代謝能が低い被験者と高い被験者との間に有意差はなく、CYP2D6 を阻害する薬剤とエスシタロプラムの併用が、エスシタロプラムの代謝に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。しかし、限られた結果ではあるが、エスシタロプラムがわずかに CYP2D6 阻害作用を示すことを示唆する *in vivo* データがあり、エスシタロプラム（20 mg/日で 21 日間投与）と CYP2D6 の基質である三環系抗うつ薬デシプラミン（50 mg の単回投与）を併用した結果、デシプラミンの C_{max} が 40%増加し、AUC が 100%増加した。この所見の臨床的意義は不明である。しかし、エスシタロプラムと CYP2D6 により代謝される薬剤を併用する場合には、注意すること。

7.20 メトプロロール

健康被験者に対して Lexapro 20 mg/日を 21 日間投与した結果、β アドレナリン遮断薬であるメトプロロール（100 mg の単回投与）の C_{max} が 50%増加し、AUC が 82%増加した。血漿中メトプロロール濃度の上昇は、心選択性の低下と関連していた。Lexapro とメトプロロールの併用は、血圧および心拍数に臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。

7.21 電気痙攣療法（ECT）

ECT とエスシタロプラムの併用に関する臨床試験は実施されていない。

8. 特別な集団への使用

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーC

ラットの胎児器官形成期投与試験において、器官形成期にある妊娠動物にエスシタロプラム（56、112、150 mg/kg/日）を経口投与した結果、112 mg/kg/日以上の用量（体表面積［mg/m^2］

で換算して、ヒトでの最大推奨用量［MRHD］20 mg/日の約 56 倍以上）で胎児体重減少および骨化遅延が認められた。56 mg/kg/日で認められた軽度な母獣毒性（一般状態の変化、体重増加抑制および摂餌量減少）は、いずれの用量でも認められた。体表面積換算で MRHD の約 28 倍である 56 mg/kg/日では、発育上の影響は認められなかった。いずれの用量（体表面積換算で MRHD の 75 倍）においても催奇形性は認められなかった。

妊娠中から離乳まで雌ラットにエスシタロプラム（6、12、24、48 mg/kg/日）を投与した時、体表面積換算で MRHD の約 24 倍である 48 mg/kg/日で出生児死亡および発育遅延の軽微な増加が認められた。この用量で、軽微な母獣毒性（一般状態の変化、体重増加量および摂餌量の減少）が認められた。24 mg/kg/日においても軽微な出生児死亡の増加が認められた。体表面積換算で MRHD の約 6 倍である 12 mg/kg/日では影響は認められなかった。

動物での生殖試験において、ラセミ体であるシタロプラムをヒトでの治療用量より高い用量で投与した時、催奇形性を含む胚／胎児および生後発育への有害作用が認められた。

ラットの胎児器官形成期投与試験の 2 試験において、ラセミ体であるシタロプラム（32、56、112 mg/kg/日）を器官形成期にある妊娠動物に経口投与した結果、高用量群で、胚／胎児の発育抑制、生存胎児の減少、胎児異常（心血管系および骨格の異常等）の発現率の増加が認められた。この用量では母獣毒性（一般状態の変化、体重増加量減少）も認められた。胎児の発育に影響のない用量は 56 mg/kg/日であった。ウサギを用いた試験では、ラセミ体であるシタロプラムの 16 mg/kg/日までの投与によっても、胚／胎児の発育に対する有害作用は認められなかった。したがって、ラセミ体であるシタロプラムの催奇形性は、ラットで母獣毒性がみられる用量で認められたが、ウサギでは認められなかった。

ラセミ体であるシタロプラム（4.8、12.8、32 mg/kg/日）を妊娠後期から離乳まで雌ラットに投与した時、最高用量群で、出生後 4 日死亡率の上昇および出生児の持続的な成長遅延が認められた。影響が認められない用量は 12.8 mg/kg/日であった。出生児の死亡および成長において同様な影響が、妊娠中から授乳初期に 24 mg/kg/日以上を投与した母獣で認められた。この試験では、無毒性量を決めることができなかった。

妊娠女性を対象とする適切な対照試験は実施されていない。したがって、妊娠中は、潜在的有益性が胎児への潜在的危険性を上回ると判断される場合にだけエスシタロプラムを投与すること。

妊娠－非催奇形性

妊娠第 3 トリメスター（三半期）後期に Lexapro およびその他の SSRI またはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRIs）に曝露された新生児に、入院延長、呼吸補助および経管栄養を要する合併症が発現した。このような合併症は、出生直後に生じることがある。報告された臨床所見には、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温変動、哺乳困難、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続する泣きなどがある。これらの特徴は SSRI および SNRI の直接毒性、またはおそらく薬剤離脱症候群に一致していた。一部の症例では、臨床像がセロトニン症候群に一致していた*［警*

告および使用上の注意（5.2）の項参照］。

妊娠中に SSRI に曝露した乳児は、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加する可能性がある。新生児遷延性肺高血圧症は一般集団の生児出生 1,000 例中 1～2 例に発症し、実質的な新生児罹病率および死亡率と関連している。最近実施された複数の疫学研究では、妊娠中の SSRI（レクサプロを含む）投与と新生児遷延性肺高血圧症との間に統計的に正の関連性があることが示唆されている。他の研究では、統計学的に有意な関連性は示されていない。

医師は、大うつ病の既往歴がある妊婦 201 例を対象とした前向き縦断研究の結果にも注目すべきである。これらの妊婦は抗うつ剤を服用中か、最終月経期前の 12 週間以内に抗うつ剤を服用していたかのいずれかであり、寛解期にあった。妊娠中に抗うつ剤の服用を中止した女性は、妊娠期間を通じて抗うつ剤を継続した女性と比較して、大うつ病再発の有意な増加を示した。

妊婦に対してレクサプロを投与する場合、医師は考えられる SSRI 服用のリスクと抗うつ剤によるうつ病治療に関して確立されたベネフィットとの双方について慎重に検討する必要がある。この問題に関しては、個々の症例に応じて判断を下すしかない*［用法・用量（2.1）を参照］*。

8.2 産婦

ヒトにおける分娩および出産への Lexapro の影響は不明である。

8.3 授乳婦

エスシタロプラムはヒト母乳中へ移行する。エスシタロプラム 10～20 mg を服用している女性から得られた限定的なデータより、母乳のみで育った乳児に対して、母親の体重で補正したエスシタロプラム用量の約 3.9%および母親の体重で補正したデスメチルシタロプラム用量の約 1.7%が移行することが示された。ラセミ体であるシタロプラムを投与された母親からの授乳に関連する過度の傾眠、哺乳減少、体重減少が発現した乳児の報告が 2 件ある。1 件目では、母親のラセミ体であるシタロプラムの服用中止により、乳児は完全に回復したと報告されている。2 件目では、経過観察情報が入手不能であった。Lexapro を授乳婦に投与する場合には、注意し、副作用について授乳中の乳児を観察する。

8.4 小児への使用

大うつ病小児患者（12 歳未満）に対する Lexapro の安全性および有効性は確立していない。青少年（12～17 歳）の大うつ病の治療に対する Lexapro の安全性および有効性は確立している*［臨床試験（14.1）の項参照］*。大うつ病のある青少年患者に対する維持療法の有効性は系

統的に評価されていないが、成人患者と青少年患者におけるエスシタロプラムの薬物動態パラメータを比較した上で、成人データから維持療法の有効性を外挿することが可能である。

全般性不安障害のある 18 歳未満の小児患者に対する Lexapro の安全性および有効性は確立していない。

SSRI 投与に関連した食欲減退と体重減少が認められている。このため、レクサプロなどの SSRI 投与を受けている小児および青年に関しては、体重と成長を定期的に観察する必要がある。

8.5 高齢者への使用

MDD および GAD 患者を対象とした Lexapro の対照試験において、エスシタロプラム群 1,144 例のうち約 6%が 60 歳以上であった。これらの試験では、高齢患者に Lexapro 10～20 mg を連日投与した。これらの試験の高齢患者数は、年齢によって有効性および安全性評価項目に差が生じる可能性を適切に評価するには不十分であった。しかし、Lexapro の作用に対する感受性が一部の高齢者で高まることは否定できない。

Lexapro を含む SSRI や SNRI は、高齢患者における臨床的意義のある低ナトリウム血症症例との関連があった。高齢患者では、この有害事象のリスクが高まるおそれがある*［低ナトリウム血症（5.6）の項参照］*。

薬物動態 2 試験で、高齢被験者のエスシタロプラム半減期は若年被験者と比較して約 50%延長し、C_{max} は変化しなかった*［臨床薬理（12.3）の項参照］*。高齢患者の推奨用量は 10 mg/日とする*［用法・用量（2.3）の項参照］*。

ラセミ体であるシタロプラムの臨床試験の 4,422 例中、60 歳以上は 1,357 例、65 歳以上は 1,034 例、75 歳以上は 457 例であった。全体として、安全性または有効性に関して、これらの被験者と若年被験者に差は認められず、また、報告された他の使用経験では、効果に関して、高齢患者と若年患者に差は認められなかった。しかし、Lexapro の作用に対する感受性が一部の高齢者で高まることは否定できない。

9. 薬物乱用および依存

9.2 乱用および依存

身体的および精神的依存

動物実験で、ラセミ体であるシタロプラムの乱用傾向は低いことが示唆された。Lexapro の乱用、耐性および身体的依存に関して、ヒトを対象とする系統的な検討は実施されていない。Lexapro の市販前の使用経験において、薬物探索行動は認められなかった。しかし、これらの観察は系統的なものではなく、この限られた経験から、市販後における中枢神経系作用薬の誤用、流用および／または乱用の程度を予測することはできない。そのため、医師は Lexapro 投与患者の薬物乱用歴を慎重に評価し、これらの患者の経過観察を十分に行い、誤用または乱用（耐性の発現、用量の増加および薬物探索行動等）の徴候を観察すること。

10. 過量投与

10.1 ヒトにおける使用経験

エスシタロプラムの臨床試験において、エスシタロプラムの最高 600 mg の過量投与が報告されたが、死亡例はなかった。エスシタロプラムの市販後評価において、Lexapro の 1000 mg を超える過量投与が報告された。他の SSRI と同様に、エスシタロプラムを過量に服用した患者の死亡例はほとんど報告されていない。

エスシタロプラム単剤または他の薬剤および／またはアルコールとの併用による過量投与に伴って最もよく見られる症状には、痙攣、昏睡、浮動性めまい、低血圧、不眠症、悪心、嘔吐、洞性頻脈、傾眠、ECG 変化（QT 延長およびごくまれに torsade de pointes 症例を含む）等があった。過量投与に伴い、急性腎不全がごくまれに報告されている。

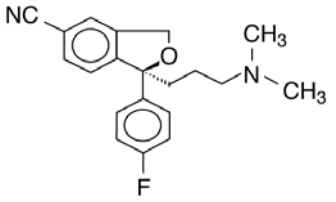
10.2 過量投与の管理

十分な換気および酸素補給を保証するため、気道を確保および維持すること。洗浄による胃内容排出および活性炭の使用を考慮すること。一般的な対症療法および支持療法に加えて、観察ならびに心臓およびバイタルサインのモニタリングを十分に行うことが望ましい。エスシタロプラムは分布容積が大きいため、強制利尿、透析、血液潅流および交換輸血が有益である可能性は低い。Lexapro の特異的な解毒剤はない。

過量投与を管理する場合には、多剤が関与した可能性を考慮すること。医師は、過量投与の治療に関する追加情報を得るために、中毒事故管理センターへの連絡を考慮すること。

11. 組成・性状

Lexapro®（エスシタロプラムシュウ酸塩）は選択的セロトニン再取り込み阻害経口薬（SSRI）である。エスシタロプラムは、二環構造をとるフタラン誘導体のラセミ体であるシタロプラムの純粋な S-エナンチオマー（単一異性体）である。エスシタロプラムシュウ酸塩は (S)-(+)-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-(p-フルオロフェニル)- 5-フタランカルボニトリルシュウ酸塩であり、構造式は以下のとおりである。



•$C_2H_2O_4$

分子式は $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$、分子量は 414.40 である。

エスシタロプラムシュウ酸塩は白色～わずかに黄色を帯びた微細な粉末で、メタノールま

たはジメチルスルホキシド（DMSO）に溶けやすく、生理食塩液にやや溶けやすく、水またはエタノールにやや溶けにくく、酢酸エチルに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

Lexapro（エスシタロプラムシュウ酸塩）は、錠剤または経口液剤である。

Lexapro 錠は、エスシタロプラムシュウ酸塩を含有する円形のフィルムコーティング錠であり、含量は、エスシタロプラムに換算して 5 mg、10 mg、20 mg に相当する。10 mg 錠および 20 mg 錠には割線が入っている。また、Lexapro 錠は添加物として、タルク、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース／コロイド性二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウムを含有する。フィルムコーティングは、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコールを含有する。

Lexapro 経口液剤はエスシタロプラムに換算して 1 mg/mL に相当するエスシタロプラムシュウ酸塩を含有する。また、添加物として、ソルビトール、精製水、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リンゴ酸、グリセリン、プロピレングリコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、天然ペパーミントフレーバーを含有する。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ラセミ体であるシタロプラムの S-エナンチオマーであるエスシタロプラムによる抗うつ作用の機序は、中枢神経系（CNS）のニューロンにおけるセロトニン（5-HT）再取り込みを阻害することによる CNS におけるセロトニン作動性神経の賦活化に関連していると推察される。

12.2 薬力学

動物を用いた *in vitro* および *in vivo* 試験で、エスシタロプラムは非常に選択的なセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であり、ノルエピネフリンやドパミンの再取り込みに対する影響は小さいことが示唆された。エスシタロプラムの 5-HT 再取り込み阻害作用および 5-HT ニューロンの神経発火頻度の抑制作用は、R-エナンチオマーと比較して 100 倍以上強力である。エスシタロプラムを長期投与（最長 5 週間）した時、ラットのうつ病モデルにおける耐性は誘発されなかった。エスシタロプラムは、セロトニン受容体（$5\text{-HT}_{1\text{-}7}$）、αアドレナリン、βアドレナリン、ドパミン（$D_{1\text{-}5}$）、ヒスタミン（$H_{1\text{-}3}$）、ムスカリン（$M_{1\text{-}5}$）、ベンゾジアゼピン受容体等の他の受容体に対して親和性を示さない、または非常に親和性が低い。また、エスシタロプラムは、Na^+、K^+、Cl^-、Ca^{2+}チャネル等の様々なイオンチャネルに対する結合性を示さない、または親和性が低い。ムスカリン、ヒスタミン、アドレナリン受容体の拮抗作用は、他の抗精神病薬による様々な抗コリン、鎮静、心血管系副作用に関連しているとの仮説がある。

12.3 薬物動態

エスシタロプラムを単回投与および反復投与したときの薬物動態は、10～30 mg/日の用量範囲で線形性および用量比例性を示す。エスシタロプラムは主に肝臓で代謝を受け、終末相の半減期の平均は約 27～32 時間である。1 日 1 回投与では、約 1 週間以内に定常状態の血漿中濃度に達する。定常状態で、若年健康被験者における血漿中のエスシタロプラム蓄積の程度は、単回投与後に見られる血漿中濃度の 2.2～2.5 倍であった。エスシタロプラムシュウ酸塩の錠剤と経口液剤は生物学的に同等である。

吸収および分布

エスシタロプラムの単回経口投与（錠剤または経口液剤 20 mg）後、約 5 時間で最高血中濃度に達する。エスシタロプラムの吸収は、食事の影響を受けない。

シタロプラムの絶対的バイオアベイラビリティは静脈内投与時の約 80%であり、分布容積は約 12 L/kg である。エスシタロプラムに固有のデータはない。

エスシタロプラムのヒト血漿蛋白結合率は約 56％である。

代謝および排泄

エスシタロプラムを経口投与後、エスシタロプラムおよび S-デメチルシタロプラム（S-DCT）の尿中回収率はそれぞれ約 8%および 10%である。エスシタロプラムの経口クリアランスは 600 mL/分であり、その約 7%が腎クリアランスによるものである。

エスシタロプラムは S-DCT および S-ジデメチルシタロプラム（S-DDCT）に代謝される。ヒトでは、未変化体が血漿中の主要化合物である。定常状態では、エスシタロプラムの代謝物である S-DCT の血漿中濃度は、エスシタロプラムの約 3 分の 1 である。大部分の被験者において、S-DDCT は検出できなかった。*In vitro* 試験で、エスシタロプラムのセロトニン再取り込み阻害作用は、S-DCT および S-DDCT と比較してそれぞれ 7 倍および 27 倍以上強力であり、エスシタロプラムの代謝物は、本剤の抗うつ作用にほとんど関与しないことが示唆された。また、S-DCT および S-DDCT は、セロトニン受容体（$5\text{-HT}_{1\text{-}7}$）や、αアドレナリン、βアドレナリン、ドパミン（$D_{1\text{-}5}$）、ヒスタミン（$H_{1\text{-}3}$）、ムスカリン（$M_{1\text{-}5}$）、ベンゾジアゼピン受容体等の他の受容体に対する親和性を示さないか、または親和性が非常に低い。S-DCT および S-DDCT も、Na^+、K^+、Cl^-、Ca^{2+}チャネル等の様々なイオンチャネルに対する結合性を示さない。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、CYP3A4 および CYP2C19 はエスシタロプラムの N-脱メチル化反応に関与する主要アイソザイムであることが示された。

被験者部分集団

<u>年齢</u>

青少年－エスシタロプラム 10 mg の単回投与試験で、成人と比較して、健康青少年被験者（12～17 歳）でエスシタロプラムの AUC が 19％低下し、C_{max} が 26%増加した。シタロプラ

ム 40 mg/日を反復投与した時、青少年の MDD 患者（12～17 歳）におけるエスシタロプラムの消失半減期、定常状態の C_{max} および AUC は成人患者と比較して同程度であった。青少年患者に対して、用量調節は必要ない。

高齢者－単回投与および反復投与試験で、65 歳以上の被験者におけるエスシタロプラムの薬物動態を若年被験者と比較した。高齢被験者で、エスシタロプラムの AUC および半減期は約 50%増加し、C_{max} に変化は認められなかった。高齢患者に対する推奨用量は 10 mg とする*［用法・用量（2.3）の項参照］*。

性別－高齢者、若年成人および青少年を対象に、エスシタロプラムの濃度測定を行った単回投与および反復投与試験から得られたデータに基づき、性別による用量調節は必要ない。

肝機能低下患者－肝機能低下患者において、シタロプラムの経口クリアランスは健康被験者と比較して 37%低下し、半減期は 2 倍に延長した。ほとんどの肝機能障害患者に対するエスシタロプラムの推奨用量は 10 mg とする*［用法・用量（2.3）の項参照］*。

腎機能低下患者－軽度～中等度の腎機能障害患者において、シタロプラムの経口クリアランスは健康被験者と比較して 17%低下した。これらの患者に対する用量調節は推奨しない。重度腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス＜20 mL/分）におけるエスシタロプラムの薬物動態については情報がない。

薬物－薬物相互作用

In vitro の酵素阻害データで、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 に対するエスシタロプラムの阻害作用は認められなかった。*In vitro* データに基づき、エスシタロプラムは、これらのチトクロームが介在する *in vivo* での代謝に対して、ほとんど阻害作用を示さないと予想される。この問題に関する *in vivo* のデータは少ないが、薬物相互作用試験の結果より、エスシタロプラムは 20 mg で、CYP3A4 に阻害作用を示さず、CYP2D6 にわずかな阻害作用を示すことが示唆された。入手可能な薬物相互作用データの詳細情報については、*薬物相互作用（7.18）の項*を参照すること。

13. 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖機能障害

がん原性

NMRI/BOM 系マウスおよび COBS WI 系ラットに、ラセミ体であるシタロプラムをそれぞれ 18 ヵ月間および 24 ヵ月間混餌投与した。最高 240 mg/kg/日まで投与したマウスで、ラセミ体であるシタロプラムのがん原性のエビデンスは認められなかった。ラセミ体であるシタロプラムを 8 または 24 mg/kg/日投与したラットで、小腸癌の発現率が増加した。本所見に関する無影響量を推定することはできなかった。これらの所見のヒトに対する意義は不明である。

変異原性

In vitro の細菌を用いる復帰突然変異試験（エームス試験）において、ラセミ体であるシタロプラムは、代謝活性化系の非存在下で、5 種類の細菌株のうち 2 種類（サルモネラ TA98 および TA1537）に対して変異原性を示した。チャイニーズハムスター肺細胞を用いる *in vitro* の染色体異常試験では、ラセミ体であるシタロプラムは、代謝活性化系の存在下および非存在下で、染色体異常誘発性を示した。マウスリンパ腫細胞を用いる *in vitro* の哺乳類前進遺伝子突然変異試験（HPRT）およびラット肝を用いる相補的 *in vitro*／*in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験で、ラセミ体であるシタロプラムは変異原性を示さなかった。ヒトリンパ球を用いる *in vitro* の染色体異常試験および 2 回実施した *in vivo* のマウス小核試験で、ラセミ体であるシタロプラムは染色体異常誘発性を示さなかった。

生殖機能障害

雄ラット 16 匹および雌ラット 24 匹に、交配前から交配期間を通して妊娠期までラセミ体であるシタロプラムの 32、48、72 mg/kg/日を経口投与した時、すべての用量で交尾率が低下し、32 mg/kg/日以上の群で受胎率が低下した。48 mg/kg/日群で、妊娠期間が延長した。

13.2 動物毒性および／または薬理

ラットの網膜変化

ラセミ体であるシタロプラムの 2 年間投与がん原性試験で、アルビノラットの網膜に病理学的変化（変性／萎縮）が認められた。80 mg/kg/日群の雌雄ラットで網膜病変の発現率および重症度の上昇が認められた。ラセミ体であるシタロプラムの 24 mg/kg/日を 2 年間投与したラット、240 mg/kg/日までのシタロプラムを 18 ヵ月間投与したマウス、20 mg/kg/日までのシタロプラムを 1 年間投与したイヌでは、同様の所見は認められなかった。

本病変の機序を検討するための追加試験は実施されていない。また、この毒性所見のヒトに対する潜在的意義は不明である。

イヌの心血管系変化

1 年間投与毒性試験で、ラセミ体であるシタロプラムの 8 mg/kg/日を経口投与したビーグル犬 10 頭中 5 頭が、投与開始後 17 週から 31 週の間に突然死した。ラットでは、シタロプラム、代謝物デメチルシタロプラムおよびジデメチルシタロプラム（DDCT）の血漿中濃度が、8 mg/kg/日を投与したイヌと同程度になる 120 mg/kg/日まで投与しても、突然死は認められなかった。その後実施された静脈内投与試験で、ビーグル犬では、ラセミ体の DDCT が QT 延長（イヌで観察された転帰における既知のリスク因子）を引き起こすことが示された。

14. 臨床試験

14.1 大うつ病

青少年

大うつ病の DSM-IV 基準を満たす 12～17 歳の外来患者を対象に、Lexapro 10～20 mg/日とプラセボの比較を行った 8 週間、可変用量、プラセボ対照試験で、青少年患者の大うつ病に対する急性期治療薬としての Lexapro の有効性が示された。本試験の主要評価項目は、ベースラインからエンドポイントまでの小児うつ病評価尺度改訂版（CDRS-R）スコアの変化量であった。本試験で、Lexapro 群は、プラセボ群と比較して、CDRS-R スコアの平均改善度が統計学的に有意に大きかった。

ラセミ体であるシタロプラム 20～40 mg/日の 8 週間、可変用量、プラセボ対照試験を外挿することによって、部分的ではあるが、青少年の大うつ病に対する急性期治療薬としての Lexapro の有効性が示された。大うつ病の DSM-IV 基準を満たす 7～17 歳の小児および青少年の外来患者を対象とする試験で、シタロプラム群は、プラセボ群と比較して、ベースラインからの CDRS-R スコアの平均改善度が統計学的に有意に大きかった。本試験の肯定的な結果の大部分は、青少年部分集団から得られた。

その他の MDD に対する可変用量、プラセボ対照 2 試験（7～17 歳の患者を対象とする Lexapro 試験および青少年を対象とするシタロプラム試験）では、有効性は示されなかった。

青少年患者に対する維持療法の有効性は系統的に評価されていないが、成人患者と青少年患者におけるエスシタロプラムの薬物動態パラメータの比較に基づき、成人データから維持療法の有効性を外挿することが可能である。

成人

大うつ病の DSM-IV 基準を満たす 18～65 歳の外来患者を対象に実施された 8 週間プラセボ対照 3 試験で、大うつ病の治療薬としての Lexapro の有効性が示された。これらすべての試験の主要評価項目は、ベースラインからエンドポイントまでのモンゴメリー・アスベルグのうつ病評価尺度（MADRS）スコアの変化量であった。

Lexapro 10 mg/日および 20 mg/日とプラセボおよびシタロプラム 40 mg/日を比較した固定用量試験が行われた。Lexapro 10 mg/日群および 20 mg/日群は、プラセボ群と比較して、MADRS スコアの平均改善度が統計学的に有意に大きかった。Lexapro 10 mg/日群および 20 mg/日群の主要評価項目の結果は同様であった。

Lexapro 10 mg/日およびプラセボを用いた固定用量試験で、Lexapro 10 mg/日群は、プラセボ群と比較して、MADRS スコアの平均改善度が統計学的に有意に大きかった。

10～20 mg/日の範囲で Lexapro の用量調節を行った可変用量試験では、プラセボおよびシタロプラム（20～40 mg/日の範囲で用量調節）との比較が行われた。Lexapro 群は、プラセボ群と比較して、MADRS スコアの平均改善度が統計学的に有意に大きかった。

治療転帰と年齢、性別、人種の関連性を解析した結果、これらの患者背景に基づく効果の差は示唆されなかった。

長期投与試験では、大うつ病の（DSM-IV）基準を満たし、Lexapro 10 または 20 mg/日による 8 週間の非盲検初期治療期に効果が認められた 274 例を、同用量での Lexapro 継続投与群またはプラセボ群に無作為に割り付け、再燃の有無を 36 週間まで観察した。MADRS の合計スコアが 12 以下に低下した場合を非盲検治療期の奏効例とした。MADRS の合計スコアが 22 以上に上昇した場合または臨床効果不十分により投与中止となった場合を二重盲検期の再燃例とした。Lexapro 継続投与群は、プラセボ群と比較して、再燃までの期間が統計学的に有意に延長した。

14.2 全般性不安障害

全般性不安障害（GAD）の DSM-IV 基準を満たす 18～80 歳の成人外来患者を対象に、Lexapro 10～20 mg/日とプラセボを比較した 8 週間多施設共同可変用量プラセボ対照 3 試験で、GAD の急性期治療薬としての Lexapro の有効性が示された。これら 3 試験すべてで、Lexapro 群は、プラセボ群と比較して、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）スコアの平均改善度が統計学的に有意に大きかった。

異なる人種群および年齢群の患者数が少なかったため、これらの患者群に対する Lexapro の効果に差が認められるかどうかを十分に評価することができなかった。Lexapro の効果に関して、男女間に差は認められなかった。

16. 供給形態／保管および取り扱い

16.1 錠剤

5 mg 錠：

100 錠（瓶） NDC#0456-2005-01

白色～微黄白色の割線のない円形フィルムコーティング錠で、片面には「FL」と刻印され、もう一面には「5」と刻印されている。

10 mg 錠：

100 錠（瓶） NDC#0456-2010-01

10×10 単位用量 NDC#0456-2010-63

白色～微黄白色の割線のある円形フィルムコーティング錠で、割線の入った面の左側に「F」、右側に「L」と刻印され、割線のない面には「10」と刻印されている。

20 mg 錠：

100 錠（瓶） NDC#0456-2020-01

10×10 単位用量 NDC#0456-2020-63

白色～微黄白色の割線のある円形フィルムコーティング錠で、割線の入った面の左側に「F」、右側に「L」と刻印され、割線のない面には「20」と刻印されている。

16.2　経口液剤

5 mg/5 mL、ペパーミントフレーバー（240 mL）　　NDC#0456-2101-08

保管および取り扱い

25℃（77°F）で保管する。ただし、15～30℃（59～86°F）の範囲内の短期間の変動は許容される。

17　患者への助言に関する情報

FDA に承認された投薬ガイドを参照すること。

17.1　患者に対する情報

医師は、Lexapro を処方する患者に対して、下記の事項を説明すること。

投薬ガイドに関する一般情報

処方医またはその他の医療従事者は、患者、その家族および介護者に対して、Lexapro 投与に伴う有益性と危険性を説明し、本剤の適正使用を指導すること。「抗うつ薬、うつ病等の重篤な精神疾患および自殺念慮または自殺行為」に関する Lexapro の患者向け投薬ガイドを利用することができる。処方医または医療従事者は、患者、その家族および介護者に対して、投薬ガイドを読むよう指導し、その内容の理解を助けること。投薬ガイドの内容について話し合い、あらゆる疑問に対して回答を得る機会を患者に対して提供すること。投薬ガイドの全文はこの文書の最後に記載する。

患者に対して、下記の問題を説明し、Lexapro 服用中にそれらが生じた場合には処方医に連絡するよう指導すること。

臨床的悪化および自殺リスク

患者、その家族および介護者に対して、特に抗うつ薬投与の初期および用量の増減時には不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁、躁病、その他の行動の異常な変化、うつ病の悪化および自殺念慮の発現に注意するよう指導すること。変化は急激に生じることがあるため、患者の家族および介護者に対して、上述の症状の発現を日々観察するよう指導する。特に、重度である場合、急激に発現した場合、または患者の主症状ではなかった場合には、これらの症状を処方医または医療従事者に報告すること。これらの症状は、自殺念慮および自殺行為のリスクの増大と関連しているおそれがあり、十分な観察と投与薬変更が必要な可能性を示していると考えられる*［警告および使用上の注意（5.1）の項参照］*。

セロトニン症候群

レクサプロと、他のセロトニン作用薬（トリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、buspirone、St. John’s wort を含む）またはセロトニンの代謝を阻害する薬剤（特に精神障害の治療などの目的で用いられるリネゾリドなどのMAO 阻害剤）との併用に伴うセロトニン症候群のリスクについて、患者に警告する必要がある*［警告および使用上の注意（5.2）を参照］*。

異常出血

セロトニン再取り込みを阻害する向精神薬と NSAID、アスピリン、ワルファリンまたはその他の血液凝固に影響を及ぼす薬剤の併用は出血リスクの増大と関連しているため、Lexapro とこれらの薬剤の併用について患者に注意すること*［警告および使用上の注意（5.7）の項参照］*。

閉塞隅角緑内障

レクサプロの服用は、感受性のある患者において閉塞隅角緑内障を引き起こし得る、軽度の瞳孔散大を起こす可能性があることを患者に説明する必要がある。閉塞隅角緑内障の診断を受けた場合は確実に虹彩切除が行われるため、既存の緑内障はほとんどが開放隅角緑内障である。開放隅角緑内障は閉塞隅角緑内障の危険因子ではない。もし患者に感受性がある場合、閉塞隅角になりやすいかどうか、また予防処置（虹彩切除等）を受けるべきか、検査を受けることが望ましい*［警告および使用上の注意（5.9）の項参照］*。

併用薬

エスシタロプラムはラセミ体であるシタロプラム（Celexa）の活性異性体であるため、これら 2 剤を併用しないこと。相互作用の可能性があるため、何らかの処方薬または OTC 薬を服用している、または服用する予定がある場合には医師に連絡するよう、患者に対して指導すること。

処方薬の継続

Lexapro の投与開始から 1～4 週間後に改善を自覚しても、指示に従って治療を継続するよう患者に対して指導すること。

精神運動機能障害

向精神薬は判断力、思考または運動技能を低下させるおそれがあるため、Lexapro の投与が自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する能力に影響を及ぼさないことが十分に確かになるまで、このような活動を行わないように患者に注意すること。

アルコール

健康被験者を対象とする実験で、Lexapro はアルコールによる精神および運動技能の低下を増強させないことが示されたが、うつ病患者における Lexapro とアルコールの併用は望ましくないことを患者に説明すること。

妊娠および授乳

下記の場合には医師に連絡するよう患者に対して指導すること。

・投与期間中に妊娠した場合または妊娠を予定している場合

・授乳中である場合

包括的治療計画の必要性

Lexapro は、総合的な MDD 治療計画の一部として使用される。この治療計画には、MDD 患者に対する他の措置（心理学的、教育的、社会的）が含まれることがある。薬物療法は、MDD を有する青少年のすべてに対して必ずしも使用されるものではない。12 歳未満の小児患者の MDD に対する Lexapro の安全性および有効性は確立していない。環境因子および／またはその他の原発性精神障害による症状を呈する青少年に対しては、抗うつ薬は使用されない。この場合には、適切な教育措置が不可欠であり、心理社会的介入が有効であることが多い。救済措置のみでは不十分な場合は、患者の症状の慢性度および重症度に関する医師の評価に基づき、抗うつ薬の処方を決定する。

17.2 FDA 承認　投薬ガイド　Reference ID：3538623

レクサプロの投与を開始する前または再処方されたときは、投薬ガイドを読むこと。新しい情報があるかもしれない。この投薬ガイドは、あなたの医学的症状や治療について医療機関に相談することに代わるものではない。もし、不明な点やより詳しく知りたいと思うことがあれば、医療機関に相談すること。

レクサプロについて最も知るべきことは何か？

レクサプロやその他の抗うつ薬は、以下のような重篤な副作用を引き起こすかもしれない。

1. 自殺念慮または自殺行動

- 小児や 10 代または若年成人において、レクサプロやその他の抗うつ薬は、治療開始後数カ月以内や用量を変更後に自殺念慮や自殺行動を増加させるかもしれない。
- うつ病やその他の重大な精神疾患は自殺念慮や自殺行動の最も重要な原因である。
- 以下の変化に注意し、以下に気付いた場合は、すぐに医療機関に連絡すること。
  - 気分、態度、行動、思考、感情において新たなまたは突然の変化があり、特に重度である
  - レクサプロの投与開始後または用量を変更後、これらの変化が特に気になる

継続して医療機関を受診し、受診までの間も、症状が心配であれば連絡をとること。

以下のような症状がある場合、特にこれらが新しいまたは悪化している場合、あるいは心配である場合は、すぐに医療機関へ連絡するか緊急であれば 911 番へ連絡すること。

- 自殺企図
- 危険な衝動による行動
- 攻撃的または暴力的な行動
- 自殺または死についての思考
- うつ病の新たな発現または悪化
- 不安やパニック発作の新たな発現または悪化
- 興奮、落ち着きのなさ、いらいら
- 睡眠障害
- 活動性の増加または普段よりも良く話す
- 態度や気分において、しばしば普段と異なる変化がある

次のような症状がある場合、特にこれらが新しいまたは悪化している場合、あるいは心配である場合は、すぐに医療機関へ連絡するか緊急であれば 911 番へ連絡すること。レクサプロはこれらの重篤な副作用と関連があるかもしれない。

2. セロトニン症候群。この症状は生命を脅かす可能性があり、また以下の症状があるかもしれない。

- 興奮、幻覚、昏睡またはその他の精神状態の変化
- 協調運動障害、筋痙縮（反射亢進）
- 頻脈、高血圧または低血圧
- 多汗または熱
- 悪心、嘔吐、下痢
- 筋固縮

3. **重度のアレルギー反応**
   - 呼吸困難
   - 顔、舌、目、口の腫脹
   - 発疹、痒みのある腫れ（蕁麻疹）、水疱、単独または熱を伴う関節痛
4. **異常出血**
   - レクサプロまたはその他の抗うつ薬は、特に抗凝固薬のワルファリン（Coumadin®、Jantoven®）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、イブプロフェンやナプロキセン等）やアスピリン等を服用している場合、出血や挫傷のリスクを増大させるかもしれない。
5. **発作または痙攣**
6. **躁エピソード**
   - 膨大な活力の増加
   - 重度の睡眠障害
   - 観念の競合
   - 無謀な態度
   - 異常な壮大思考
   - 過剰な幸福感またはいらいら
   - 普段より多くまたは早く話す
7. **食欲または体重の変化**
   - 小児または青少年は、治療中、身長と体重を測定すべきである。
8. **ナトリウム血中濃度の低下**

高齢者はこのリスクが高い可能性がある。症状は以下を含むかもしれない。

- 頭痛
- 脱力または感情の不安定
- 錯乱、集中困難、思考または記憶障害

9. 視覚の問題
   - 眼痛
   - 視覚の変化
   - 眼周辺の腫脹および発赤

これらの問題に関してリスクを有する患者ごく一部です。ご自身にリスクがあるかどうかおよびリスクがある場合に予防処置を受けるべきかを確認するために、眼の検査を受けると良

いでしょう。

医療機関に相談せずにレクサプロの服用を中止しないこと。

レクサプロの服用を急に中止すると、以下を含む重篤な症状を引き起こす可能性がある。

- 不安、いらいら、気分高揚または落ち込み。落ち着きのなさ、睡眠習慣の変化
- 頭痛、多汗、悪心、めまい
- 電気ショックのような感覚、震え、錯乱

レクサプロとは何か？

レクサプロはうつ病の治療のために処方される薬剤である。うつ病を治療する場合のリスクと治療しない場合のリスクを医療機関と相談することは重要である。あなたはすべての治療方法について医療機関と相談するべきである。

レクサプロはほかにも以下の治療に使用される、

- 大うつ病（MDD）
- 全般性不安障害（GAD）

レクサプロを服用しても症状が改善しない場合は、医療機関と相談すること。

誰がレクサプロを服用すべきではないか？

もしあなたが以下の状況であるなら、レクサプロを服用してはならない。

- エスシタロプラムシュウ酸塩、シタロプラム臭化水素塩またはその他のレクサプロの添加物に対してアレルギーがある
- モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）を服用している。MAOI または抗生物質のリネゾリドを服用しているか不明な場合、医療機関または薬剤師に確認すること
- レクサプロを中止後 2 週間以内であれば、医師に指示された場合を除いて MAOI を服用してはならない
- MAOI を中止後 2 週間以内であれば、医師に指示された場合を除いてレクサプロを服用してはならない。

MAOI の服用から短期間の内にレクサプロを服用した場合、重篤あるいは生命を脅かす副作用が発現する可能性がある。以下のような症状が認められた場合は、すぐに医療救済を求めること。

- ・ 高熱
- ・ 制御不能な筋痙縮
- ・ 筋硬直
- ・ 脈または血圧の急激な変化
- ・ 錯乱
- ・ 意識低下（気絶）

- 抗精神病薬のピモジド（Orap®）を服用している場合。レクサプロの併用は重篤な

心障害を引き起こす可能性がある

レクサプロを服用する前に医療機関へ伝えるべきことは何か？疑問がある場合には確認すること。

以下の状態であれば、レクサプロを服用する前に医療機関へ伝えること。

- 以下の薬剤を服用している
  - 片頭痛のためのトリプタン
  - 落ち込み、不安、精神または思考障害のための三環系抗うつ薬、リチウム、SSRIs、SNRIs、抗精神病薬
  - トラマドール
  - トリプトファンや西洋オトギリ草などの OTC サプリメント
- 肝障害がある
- 腎障害がある
- 心障害がある
- 発作や痙攣がある
- 躁うつ病や躁病である
- 血中ナトリウム濃度の低下がある
- 脳卒中の既往がある
- 高血圧である
- 出血性障害がある
- 妊娠中または妊娠を予定している。レクサプロが胎児に害を及ぼすかどうかは不明である。妊娠中のうつ病治療の利益とリスクについて医療機関と相談すること
- 授乳中または授乳の予定がある。レクサプロは母乳中へ移行する。レクサプロ投与中の授乳について最適な方法を医療機関と相談すること

服用している薬剤は、**処方薬、一般薬**、ビタミン、ハーブサプリメント**を含むすべての**薬剤を**医療機関へ報告すること。**レクサプロといくつかの薬剤は相互作用し、作用が低下するか重篤な副作用を起こす可能性がある。

医療機関や薬剤師は、あなたが服用している薬剤とレクサプロの併用が安全かどうかを説明することができる。レクサプロ服用中は、医療機関へ相談せずに薬剤を追加したり中止したりしないこと。

レクサプロを服用中、エスシタロプラムシュウ酸塩または Clexa 等のシタロプラム臭化水素塩を含有する薬剤を服用しないこと。

どのようにレクサプロを服用するのか？

- 処方に従って服用すること。あなたにとって適切な用量になるまで用量を変更す必要があるかもしれない
- レクサプロは食事の有無によらず服用することができる
- レクサプロの服用を忘れた場合、可能な限り早く、忘れた分を服用すること。もし、ほとんど次の服用時間になっていた場合は、忘れた分を服用せずに次の分を規則的な時間に服用すること。同時に 2 回分を服用しないこと
- レクサプロを過剰に服用した場合、医療機関や中毒事故管理センターに直ちに連絡するか救急治療を受けること

レクサプロを服用中に注意することは何か？

レクサプロは眠気の原因となる可能性や、判断、明確な思考、迅速な行動の能力に影響を与える可能性がある。レクサプロがあなたにどのように影響するか明らかになるまでは、運転や機械の操作、その他の危険な行動は行わないこと。レクサプロ服用中は飲酒をしないこと。

レクサプロにはどのような副作用な可能性があるか？

レクサプロは「レクサプロについて最も知るべきことは何か？」の項に示したすべての症状を含む重篤な副作用の原因となる可能性がある。

レクサプロを服用した患者に発現する可能性のある一般的な副作用は以下の通り

- 悪心
- 傾眠
- 脱力
- めまい
- 不安感
- 睡眠障害
- 性機能障害
- 多汗
- 震え
- 食欲不振
- 口腔内乾燥
- 便秘
- 感染
- あくび

その他、小児や青少年における副作用

- 口渇の増加
- 筋運動の以上な増加または激越
- 鼻出血

- 排尿困難
- 頻発月経
- 体重変化または成長率の低下の可能性。レクサプロを服用中は、子供の身長と体重を観察するべきである

あなたを悩ませる副作用や消失しない副作用がある場合は、医療機関へ相談すること。上記はレクサプロが起こす可能性のある副作用のすべてではない。より情報を得るために医療機関や薬剤師へ相談すること。

副作用について医療アドバイスを得るために医師へ連絡すること。FDA（1-800-A-1088）へ副作用を報告することもできる。

どのようにレクサプロを保存するべきか？

- 25℃（77° F）で保管する。ただし、15～30° （59～86° F）は許容範囲である
- 瓶をしっかり閉めること

レクサプロは子供の手の届かないところに保存すること。

レクサプロについての一般的な情報

薬剤はしばしば投薬ガイドに記載されていない目的のために処方されることがある。処方された目的以外のためにレクサプロを服用しないこと。例えあなたと同様の症状であっても、他人にレクサプロを譲渡しないこと。他人には害を及ぼすかもしれない。

この投薬ガイドはレクサプロについて最も重要なことを要約したものである。もし、より情報を得たい場合は、医療機関に相談すること。あなたは医療機関または薬剤師に、医療従事者のために記載されたレクサプロの情報を尋ねることができる。

レクサプロについての詳細な情報については、**1-800-678-1605** へ問い合わせるか、www.Lexapro.com.を検索して下さい。

レクサプロには何が含有されているのか？

活性物質：エスシタロプラムシュウ酸塩

不活性物質：

- 錠剤：タルク、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース/コロイド性二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム。フィルムコーティング錠は、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール
- 経口液：ソルビトール、精製水、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リンゴ酸、グリセリン、プロピレングリコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、天然ペパーミントフレーバー

Forest Pharmaceuticals.Inc.
Subsidary of Forest Laboratories,Inc.
St.Louis,MO63045 USA
Licensed from H.LundbeckA/S

この服薬ガイドは米国の FDA に承認されています。

別添２　欧州添付文書および日本語訳

Lundbeck Limited
Lundbeck House, Caldecotte Lake Business Park, Caldecotte, Milton Keynes, MK7 8LG
Telephone: +44 (0)1908 649 966
Fax: +44 (0)1908 647 888
WWW: http://www.lundbeck.co.uk
Medical Information Direct Line: +44 (0)1908 638 972
Medical Information e-mail: ukmedicalinformation@lundbeck.com
Customer Care direct line: +44 (0)1908 638 935



Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. **Why?**

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 02/10/2013

Cipralex 5, 10 and 20 mg film-coated tablets

1. Name of the medicinal product

CIPRALEX® 5 mg film-coated tablets

CIPRALEX® 10 mg film-coated tablets

CIPRALEX® 20 mg film-coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Cipralex 5 mg: Each tablet contains 5 mg escitalopram (as oxalate)

Cipralex 10 mg: Each tablet contains 10 mg escitalopram (as oxalate)

Cipralex 20 mg: Each tablet contains 20 mg escitalopram (as oxalate)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Cipralex 5 mg: Round, white, film-coated tablet marked with "EK" on one side.

Cipralex 10 mg: Oval, white, scored, film-coated tablet marked with "E" and “L" on each side of the score on one side of the tablet.

Cipralex 20 mg: Oval, white, scored, film-coated tablet marked with "E" and “N" on each side of the score on one side of the tablet.

The 10 mg and 20 mg tablets can be divided into equal doses.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Treatment of major depressive episodes.

Treatment of panic disorder with or without agoraphobia.

Treatment of social anxiety disorder (social phobia).

Treatment of generalised anxiety disorder.

Treatment of obsessive-compulsive disorder.

4.2 Posology and method of administration

Safety of daily doses above 20 mg has not been demonstrated.

Cipralex is administered as a single daily dose and may be taken with or without food.

Major depressive episodes

Usual dosage is 10 mg once daily. Depending on individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg daily.

Usually 2-4 weeks are necessary to obtain antidepressant response. After the symptoms resolve, treatment for at least 6 months is required for consolidation of the response.

Panic disorder with or without agoraphobia

An initial dose of 5 mg is recommended for the first week before increasing the dose to 10 mg daily. The dose may be further increased, up to a maximum of 20 mg daily, dependent on individual patient response.

Maximum effectiveness is reached after about 3 months. The treatment lasts several months.

Social anxiety disorder

Usual dosage is 10 mg once daily. Usually 2-4 weeks are necessary to obtain symptom relief. The dose may subsequently, depending on individual patient response, be decreased to 5 mg or increased to a maximum of 20 mg daily.

Social anxiety disorder is a disease with a chronic course, and treatment for 12 weeks is recommended to consolidate response. Long-term treatment of responders has been studied for 6 months and can be considered on an individual basis to prevent relapse; treatment benefits should be re-evaluated at regular intervals.

Social anxiety disorder is a well-defined diagnostic terminology of a specific disorder, which should not be confounded with excessive shyness. Pharmacotherapy is only indicated if the disorder interferes significantly with professional and social activities.

The place of this treatment compared to cognitive behavioural therapy has not been assessed. Pharmacotherapy is part of an overall therapeutic strategy.

Generalised anxiety disorder

Initial dosage is 10 mg once daily. Depending on the individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg daily.

Long-term treatment of responders has been studied for at least 6 months in patients receiving 20 mg daily. Treatment benefits and dose should be re-evaluated at regular intervals (see Section 5.1).

Obsessive-compulsive disorder

Initial dosage is 10 mg once daily. Depending on the individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg daily.

As OCD is a chronic disease, patients should be treated for a sufficient period to ensure that they are symptom free.

Treatment benefits and dose should be re-evaluated at regular intervals (see section 5.1).

Elderly patients (> 65 years of age)

Initial dosage is 5 mg once daily. Depending on individual patient response the dose may be increased to 10 mg daily (see section 5.2).

The efficacy of Cipralex in social anxiety disorder has not been studied in elderly patients.

Children and adolescents (<18 years)

Cipralex should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years (see section 4.4).

Reduced renal function

Dosage adjustment is not necessary in patients with mild or moderate renal impairment. Caution is advised in patients with severely reduced renal function (CL_{CR} less than 30 ml/min.) (see section 5.2).

Reduced hepatic function

An initial dose of 5 mg daily for the first two weeks of treatment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Depending on individual patient response, the dose may be increased to 10 mg daily. Caution and extra careful dose titration is advised in patients with severely reduced hepatic function (see section 5.2).

Poor metabolisers of CYP2C19

For patients who are known to be poor metabolisers with respect to CYP2C19, an initial dose of 5 mg daily during the first two weeks of treatment is recommended. Depending on individual patient response, the dose may be increased to 10 mg daily (see section 5.2).

Discontinuation symptoms seen when stopping treatment

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with escitalopram the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of discontinuation symptoms (see sections 4.4 and 4.8). If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients, listed in section 6.1.

Concomitant treatment with non-selective, irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAO-inhibitors) is contraindicated due to the risk of serotonin syndrome with agitation, tremor, hyperthermia etc. (see section 4.5).

The combination of escitalopram with *reversible* MAO-A inhibitors (e.g. moclobemide) or the *reversible non-selective* MAO-inhibitor linezolid is contraindicated due to the risk of onset of a serotonin syndrome (see section 4.5).

Escitalopram is contraindicated in patients with known QT interval prolongation or congenital long QT syndrome.

Escitalopram is contraindicated together with medicinal products that are known to prolong the QT interval (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

The following special warnings and precautions apply to the therapeutic class of SSRIs (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Use in children and adolescents under 18 years of age

Cipralex should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominately aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

Paradoxical anxiety

Some patients with panic disorder may experience increased anxiety symptoms at the beginning of treatment with antidepressants. This paradoxical reaction usually subsides within two weeks during continued treatment. A low starting dose is advised to reduce the likelihood of an anxiogenic effect (see section 4.2).

Seizures

Escitalopram should be discontinued if a patient develops seizures for the first time, or if there is an increase in seizure frequency (in patients with a previous diagnosis of epilepsy). SSRIs should be avoided in patients with unstable epilepsy, and patients with controlled epilepsy should be closely monitored.

Mania

SSRIs should be used with caution in patients with a history of mania/hypomania. SSRIs should be discontinued in any patient entering a manic phase.

Diabetes

In patients with diabetes, treatment with an SSRI may alter glycaemic control (hypoglycaemia or hyperglycaemia). Insulin and/or oral hypoglycaemic dosage may need to be adjusted.

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which Cipralex is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.

Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment, are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta analysis of placebo controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old. Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes.

Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

Akathisia/psychomotor restlessness

The use of SSRIs/SNRIs has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

Hyponatraemia

Hyponatraemia, probably due to inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), has been reported rarely with the use of SSRIs and generally resolves on discontinuation of therapy. Caution should be exercised in patients at risk, such as the elderly, or patients with cirrhosis, or if used in combination with other medications which may cause hyponatraemia.

Haemorrhage

There have been reports of cutaneous bleeding abnormalities, such as ecchymoses and purpura, with SSRIs. Caution is advised in patients taking SSRIs, particularly in concomitant use with oral anticoagulants, with medicinal products known to affect platelet function (e.g. atypical antipsychotics and phenothiazines, most tricyclic antidepressants, acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), ticlopidine and dipyridamole) and in patients with known bleeding tendencies.

ECT (electroconvulsive therapy)

There is limited clinical experience of concurrent administration of SSRIs and ECT, therefore caution is advisable.

Serotonin syndrome

Caution is advisable if escitalopram is used concomitantly with medicinal products with serotonergic effects such as sumatriptan or other triptans, tramadol and tryptophan.

In rare cases, serotonin syndrome has been reported in patients using SSRIs concomitantly with serotonergic medicinal products. A combination of symptoms, such as agitation, tremor, myoclonus and hyperthermia may indicate the development of this condition. If this occurs treatment with the SSRI and the serotonergic medicinal product should be discontinued immediately and symptomatic treatment initiated.

St. John's wort

Concomitant use of SSRIs and herbal remedies containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) may result in an increased incidence of adverse reactions (see section 4.5).

Discontinuation symptoms seen when stopping treatment

Discontinuation symptoms when stopping treatment are common, particularly if discontinuation is abrupt (see section 4.8). In clinical trials adverse events seen on treatment discontinuation occurred in approximately 25% of patients treated with escitalopram and 15% of patients taking placebo.

The risk of discontinuation symptoms may be dependent on several factors including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, confusion, sweating, headache, diarrhoea, palpitations, emotional instability, irritability, and visual disturbances are the most commonly reported reactions. Generally these symptoms are mild to moderate, however, in some patients they may be severe in intensity.

They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose.

Generally these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that escitalopram should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see “Discontinuation symptoms seen when stopping treatment”, section 4.2).

Coronary heart disease

Due to limited clinical experience, caution is advised in patients with coronary heart disease (see section 5.3).

QT interval prolongation

Escitalopram has been found to cause a dose-dependent prolongation of the QT interval. Cases of QT interval prolongation and ventricular arrhythmia including torsade de pointes have been reported during the post-marketing period, predominantly in patients of female gender, with hypokalaemia, or with pre-existing QT interval prolongation or other cardiac diseases (see sections 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 and 5.1).

Caution is advised in patients with significant bradycardia; or in patients with recent acute myocardial infarction or uncompensated heart failure.

Electrolyte disturbances such as hypokalaemia and hypomagnesaemia increase the risk for malignant arrhythmias and should be corrected before treatment with escitalopram is started.

If patients with stable cardiac disease are treated, an ECG review should be considered before treatment is started.

If signs of cardiac arrhythmia occur during treatment with escitalopram, the treatment should be withdrawn and an ECG should be performed.

Angle-Closure Glaucoma

SSRIs including escitalopram may have an effect on pupil size resulting in mydriasis. This mydriatic effect has the potential to narrow the eye angle resulting in increased intraocular pressure and angle-closure glaucoma, especially in patients pre-disposed. Escitalopram should therefore be used with caution in patients with angle-closure glaucoma or history of glaucoma

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Contraindicated combinations:

Irreversible non-selective MAOIs

Cases of serious reactions have been reported in patients receiving an SSRI in combination with a non-selective, irreversible monoamine oxidase inhibitor (MAOI), and in patients who have recently discontinued SSRI treatment and have been started on such MAOI treatment (see section 4.3). In some cases, the patient developed serotonin syndrome (see section 4.8).

Escitalopram is contraindicated in combination with non-selective, irreversible MAOIs. Escitalopram may be started 14 days after discontinuing treatment with an irreversible MAOI. At least 7 days should elapse after discontinuing escitalopram treatment, before starting a non-selective, irreversible MAOI.

Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)

Due to the risk of serotonin syndrome, the combination of escitalopram with a MAO-A inhibitor such as moclobemide is contraindicated (see section 4.3). If the combination proves necessary, it should be started at the minimum recommended dosage and clinical monitoring should be reinforced.

Reversible, non-selective MAO-inhibitor (linezolid)

The antibiotic linezolid is a reversible non-selective MAO-inhibitor and should not be given to patients treated with escitalopram. If the combination proves necessary, it should be given with minimum dosages and under close clinical monitoring (see section 4.3).

Irreversible, selective MAO-B inhibitor (selegiline)

In combination with selegiline (irreversible MAO-B inhibitor), caution is required due to the risk of developing serotonin syndrome. Selegiline doses up to 10 mg/day have been safely co-administered with racemic citalopram.

QT interval prolongation

Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of escitalopram combined with other medicinal products that prolong the QT interval have not been performed. An additive effect of escitalopram and these medicinal products cannot be excluded. Therefore, co-administration of escitalopram with medicinal products that prolong the QT interval, such as Class IA and III antiarrhythmics, antipsychotics (e.g. phenothiazine derivatives, pimozide, haloperidol), tricyclic antidepressants, certain antimicrobial agents (e.g. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidine, anti-malarial treatment particularly halofantrine), certain antihistamines (e.g. astemizole, mizolastine), is contraindicated.

Combinations requiring precautions for use:

Serotonergic medicinal products

Co-administration with serotonergic medicinal products (e.g. tramadol, sumatriptan and other triptans) may lead to serotonin syndrome.

Medicinal products lowering the seizure threshold

SSRIs can lower the seizure threshold. Caution is advised when concomitantly using other medicinal products capable of lowering the seizure threshold (e.g antidepressants (tricyclics, SSRIs), neuroleptics (phenothiazines, thioxanthenes and butyrophenones), mefloquin, bupropion and tramadol).

Lithium, tryptophan

There have been reports of enhanced effects when SSRIs have been given together with lithium or tryptophan, therefore concomitant use of SSRIs with these medicinal products should be undertaken with caution.

St. John's wort

Concomitant use of SSRIs and herbal remedies containing St. John´s wort (*Hypericum perforatum*) may result in an increased incidence of adverse reactions (see section 4.4).

Haemorrhage

Altered anti-coagulant effects may occur when escitalopram is combined with oral anticoagulants. Patients receiving oral anticoagulant therapy should receive careful coagulation monitoring when escitalopram is started or stopped (see section 4.4). Concomitant use of non-steriodal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may increase bleeding-tendency (see section 4.4).

Alcohol

No pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions are expected between escitalopram and alcohol. However, as with other psychotropic medicinal products, the combination with alcohol is not advisable.

Medicinal products inducing hypokalaemia/hypomagnesaemia

Caution is warranted for concomitant use of hypokalaemia/hypomagnesaemia inducing medicinal products as these conditions increase the risk of malignant arrhythmias (see section 4.4).

Pharmacokinetic interactions

Influence of other medicinal products on the pharmacokinetics of escitalopram

The metabolism of escitalopram is mainly mediated by CYP2C19. CYP3A4 and CYP2D6 may also contribute to the metabolism although to a smaller extent. The metabolism of the major metabolite S-DCT (demethylated escitalopram) seems to be partly catalysed by CYP2D6.

Co-administration of escitalopram with omeprazole 30 mg once daily (a CYP2C19 inhibitor) resulted in moderate (approximately 50%) increase in the plasma concentrations of escitalopram.

Co-administration of escitalopram with cimetidine 400 mg twice daily (moderately potent general enzyme-inhibitor) resulted in a moderate (approximately 70%) increase in the plasma concentrations of escitalopram. Caution is advised when administering escitalopram in combination with cimetidine. Dose adjustment may be warranted.

Thus, caution should be exercised when used concomitantly with CYP2C19 inhibitors (e.g. omeprazole, esomeprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) or cimetidine. A reduction in the dose of escitalopram may be necessary based on monitoring of side-effects during concomitant treatment.

Effect of escitalopram on the pharmacokinetics of other medicinal products

Escitalopram is an inhibitor of the enzyme CYP2D6. Caution is recommended when escitalopram is co-administered with medicinal products that are mainly metabolised by this enzyme, and that have a narrow therapeutic index, e.g. flecainide, propafenone and metoprolol (when used in cardiac failure), or some CNS acting medicinal products that are mainly metabolised by CYP2D6, e.g. antidepressants such as desipramine, clomipramine and nortriptyline or antipsychotics like risperidone, thioridazine and haloperidol. Dosage adjustment may be warranted.

Co-administration with desipramine or metoprolol resulted in both cases in a twofold increase in the plasma levels of these two CYP2D6 substrates.

In vitro studies have demonstrated that escitalopram may also cause weak inhibition of CYP2C19. Caution is recommended with concomitant use of medicinal products that are metabolised by CYP2C19.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

For escitalopram only limited clinical data are available regarding exposed pregnancies.

Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Cipralex should not be used during pregnancy unless clearly necessary and only after careful consideration of the risk/benefit.

Neonates should be observed if maternal use of Cipralex continues into the later stages of pregnancy, particularly in the third trimester. Abrupt discontinuation should be avoided during pregnancy.

The following symptoms may occur in the neonate after maternal SSRI/SNRI use in later stages of pregnancy: respiratory distress, cyanosis, apnoea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycaemia, hypertonia, hypotonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, lethargy, constant crying, somnolence and difficulty sleeping. These symptoms could be due to either serotonergic effects or discontinuation symptoms. In a majority of instances the complications begin immediately or soon (<24 hours) after delivery.

Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). The observed risk was approximately 5 cases per 1000 pregnancies. In the general population 1 to 2 cases of PPHN per 1000 pregnancies occur.

Breast-feeding

It is expected that escitalopram will be excreted into human milk.

Consequently, breast-feeding is not recommended during treatment.

Fertility

Animal data have shown that citalopram may affect sperm quality (see section 5.3). Human case reports with some SSRIs have shown that an effect on sperm quality is reversible. Impact on human fertility has not been observed so far.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Although escitalopram has been shown not to affect intellectual function or psychomotor performance, any psychoactive medicinal product may impair judgement or skills. Patients should be cautioned about the potential risk of an influence on their ability to drive a car and operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions are most frequent during the first or second week of treatment and usually decrease in intensity and frequency with continued treatment.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions known for SSRIs and also reported for escitalopram in either placebo-controlled clinical studies or as spontaneous post-marketing events are listed below by system organ class and frequency.

Frequencies are taken from clinical studies; they are not placebo-corrected. Frequencies are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), or not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	**Frequency**	**Undesirable Effect**
Blood and lymphatic system disorders	Not known	Thrombocytopenia
Immune system disorders	Rare	Anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Not known	Inappropriate ADH secretion
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite, increased appetite, weight increased
	Uncommon	Weight decreased

	Not known	Hyponatraemia, anorexia[1]
Psychiatric disorders	Common	Anxiety, restlessness, abnormal dreams libido decreased Female: anorgasmia
	Uncommon	Bruxism, agitation, nervousness, panic attack, confusional state
	Rare	Aggression, depersonalisation, hallucination
	Not known	Mania, suicidal ideation, suicidal behaviour[2]
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Insomnia, somnolence, dizziness, paraesthesia, tremor
	Uncommon	Taste disturbance, sleep disorder, syncope
	Rare	Serotonin syndrome
	Not known	Dyskinesia, movement disorder, convulsion, psychomotor restlessness/akathisia[1]
Eye disorders	Uncommon	Mydriasis, visual disturbance
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Tinnitus
Cardiac disorders	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Bradycardia
	Not known	Electrocardiogram QT prolonged Ventricular arrhythmia including torsade de pointes
Vascular disorders	Not known	Orthostatic hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Sinusitis, yawning
	Uncommon	Epistaxis
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Diarrhoea, constipation, vomiting, dry mouth
	Uncommon	Gastrointestinal haemorrhages (including rectal haemorrhage)
Hepatobiliary disorders	Not known	Hepatitis, liver function test abnormal
	Common	Sweating increased

Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Urticaria, alopecia, rash, pruritus
	Not known	Ecchymosis, angioedemas
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia, myalgia
Renal and urinary disorders	Not known	Urinary retention
Reproductive system and breast disorders	Common	Male: ejaculation disorder, impotence
	Uncommon	Female: metrorrhagia, menorrhagia
	Not known	Galactorrhoea Male: priapism
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue, pyrexia
	Uncommon	Oedema

[1] These events have been reported for the therapeutic class of SSRIs.

[2] Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during escitalopram therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4).

QT interval prolongation

Cases of QT interval prolongation and ventricular arrhythmia including torsade de pointes have been reported during the post-marketing period, predominantly in patients of female gender, with hypokalaemia, or with pre-existing QT interval prolongation or other cardiac diseases (see sections 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 and 5.1).

Class effects

Epidemiological studies, mainly conducted in patients 50 years of age and older, show an increased risk of bone fractures in patients receiving SSRIs and TCAs. The mechanism leading to this risk is unknown.

Discontinuation symptoms seen when stopping treatment

Discontinuation of SSRIs/SNRIs (particularly when abrupt) commonly leads to discontinuation symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, confusion, sweating, headache, diarrhoea, palpitations, emotional instability, irritability, and visual disturbances are the most commonly reported reactions. Generally these events are mild to moderate and are self-limiting, however, in some patients they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when escitalopram treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see section 4.2 and 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 Overdose

Toxicity

Clinical data on escitalopram overdose are limited and many cases involve concomitant overdoses of other drugs. In the majority of cases mild or no symptoms have been reported. Fatal cases of escitalopram overdose have rarely been reported with escitalopram alone; the majority of cases have involved overdose with concomitant medications. Doses between 400 and 800 mg of escitalopram alone have been taken without any severe symptoms.

Symptoms

Symptoms seen in reported overdose of escitalopram include symptoms mainly related to the central nervous system (ranging from dizziness, tremor, and agitation to rare cases of serotonin syndrome, convulsion, and coma), the gastrointestinal system (nausea/vomiting), and the cardiovascular system (hypotension, tachycardia, QT interval prolongation, and arrhythmia) and electrolyte/fluid balance conditions (hypokalaemia, hyponatraemia).

Management

There is no specific antidote. Establish and maintain an airway, ensure adequate oxygenation and respiratory function. Gastric lavage and the use of activated charcoal should be considered. Gastric lavage should be carried out as soon as possible after oral ingestion. Cardiac and vital signs monitoring are recommended along with general symptomatic supportive measures.

ECG monitoring is advised in case of overdose in patients with congestive heart failure/bradyarrhythmias, in patients using concomitant medications that prolong the QT interval, or in patients with altered metabolism, e.g. liver impairment.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors

ATC-code: N 06 AB 10

Mechanism of action

Escitalopram is a selective inhibitor of serotonin (5-HT) re-uptake with high affinity for the primary binding site. It also binds to an allosteric site on the serotonin transporter, with a 1000 fold lower affinity.

Escitalopram has no or low affinity for a number of receptors including 5-HT_{1A}, 5-HT_2, DA D_1 and D_2 receptors, α_1-, α_2-, β-adrenoceptors, histamine H_1, muscarine cholinergic, benzodiazepine, and opioid receptors.

The inhibition of 5-HT re-uptake is the only likely mechanism of action explaining the pharmacological and clinical effects of escitalopram.

Pharmacodynamic effects

In a double-blind, placebo-controlled ECG study in healthy subjects, the change from baseline in QTc (Fridericia-correction) was 4.3 ms (90% CI: 2.2, 6.4) at the 10 mg/day dose and 10.7 ms (90% CI: 8.6, 12.8) at the supratherapeutic dose 30 mg/day (see sections 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 and 4.9).

Clinical efficacy

Major depressive episodes

Escitalopram has been found to be effective in the acute treatment of major depressive episodes in three out of four double-blind, placebo controlled short-term (8-week) studies. In a long-term relapse prevention study, 274 patients who had responded during an initial 8-week open label treatment phase with escitalopram 10 or 20 mg/day, were randomised to continuation with escitalopram at the same dose, or to placebo, for up to 36 weeks. In this study, patients receiving continued escitalopram experienced a significantly longer time to relapse over the subsequent 36 weeks compared to those receiving placebo.

Social anxiety disorder

Escitalopram was effective in both three short-term (12- week) studies and in responders in a 6-month relapse prevention study in social anxiety disorder. In a 24-week dose-finding study, efficacy of 5, 10 and 20 mg escitalopram has been demonstrated.

Generalised anxiety disorder

Escitalopram in doses of 10 and 20 mg/day was effective in four out of four placebo-controlled studies.

In pooled data from three studies with similar design comprising 421 escitalopram-treated patients and 419 placebo-treated patients there were 47.5% and 28.9% responders respectively and 37.1% and 20.8% remitters. Sustained effect was seen from week 1.

Maintenance of efficacy of escitalopram 20mg/day was demonstrated in a 24 to 76 week, randomised, maintenance of efficacy study in 373 patients who had responded during the initial 12-week open-label treatment.

Obsessive-compulsive disorder

In a randomised, double-blind, clinical study, 20 mg/day escitalopram separated from placebo on the Y-BOCS total score after 12 weeks. After 24 weeks, both 10 and 20 mg/day escitalopram were superior as compared to placebo.

Prevention of relapse was demonstrated for 10 and 20 mg/day escitalopram in patients who responded to escitalopram in a 16-week open-label period and who entered a 24-week, randomised, double-blind, placebo controlled period.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Absorption is almost complete and independent of food intake. (Mean time to maximum concentration (mean T_{max}) is 4 hours after multiple dosing).

As with racemic citalopram, the absolute bioavailability of escitalopram is expected to be about 80%.

Distribution

The apparent volume of distribution ($V_{d,\beta}$/F) after oral administration is about 12 to 26 L/kg. The plasma protein binding is below 80% for escitalopram and its main metabolites.

Biotransformation

Escitalopram is metabolised in the liver to the demethylated and didemethylated metabolites. Both of these are pharmacologically active. Alternatively, the nitrogen may be oxidised to form the N-oxide metabolite. Both parent substance and metabolites are partly excreted as glucuronides. After multiple dosing the mean concentrations of the demethyl and didemethyl metabolites are usually 28-31% and <5%, respectively, of the escitalopram concentration. Biotransformation of escitalopram to the demethylated metabolite is mediated primarily by CYP2C19. Some contribution by the enzymes CYP3A4 and CYP2D6 is possible.

Elimination

The elimination half-life ($t_{½\beta}$) after multiple dosing is about 30 hours and the oral plasma clearance (Cl_{oral}) is about 0.6 L/min. The major metabolites have a significantly longer half-life. Escitalopram and major metabolites are assumed to be eliminated by both the hepatic (metabolic) and the renal routes, with the major part of the dose excreted as metabolites in the urine.

Linearity

There is linear pharmacokinetics. Steady-state plasma levels are achieved in about 1 week. Average steady-state concentrations of 50 nmol/L (range 20 to 125 nmol/L) are achieved at a daily dose of 10 mg.

Elderly patients (> 65 years)

Escitalopram appears to be eliminated more slowly in elderly patients compared to younger patients. Systemic exposure (AUC) is about 50 % higher in elderly compared to young healthy volunteers (see section 4.2).

Reduced hepatic function

In patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Criteria A and B), the half-life of escitalopram was about twice as long and the exposure was about 60% higher than in subjects with normal liver function (see section 4.2).

Reduced renal function

With racemic citalopram, a longer half-life and a minor increase in exposure have been observed in patients with reduced kidney function (CL_{cr} 10-53 ml/min). Plasma concentrations of the metabolites have not been studied, but they may be elevated (see section 4.2).

Polymorphism

It has been observed that poor metabolisers with respect to CYP2C19 have twice as high a plasma concentration of escitalopram as extensive metabolisers. No significant change in exposure was observed in poor metabolisers with respect to CYP2D6 (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

No complete conventional battery of preclinical studies was performed with escitalopram since the bridging toxicokinetic and toxicological studies conducted in rats with escitalopram and citalopram showed a similar profile. Therefore, all the citalopram information can be extrapolated to escitalopram.

In comparative toxicological studies in rats, escitalopram and citalopram caused cardiac toxicity, including congestive heart failure, after treatment for some weeks, when using dosages that caused general toxicity. The cardiotoxicity seemed to correlate with peak plasma concentrations rather than to systemic exposures (AUC). Peak plasma concentrations at no-effect-level were in excess (8-fold) of those achieved in clinical use, while AUC for escitalopram was only 3- to 4-fold higher than the exposure achieved in clinical use. For citalopram AUC values for the S-enantiomer were 6- to 7-fold higher than exposure achieved in clinical use. The findings are probably related to an exaggerated influence on biogenic amines i.e. secondary to the primary pharmacological effects, resulting in haemodynamic effects (reduction in coronary flow) and ischaemia. However, the exact mechanism of cardiotoxicity in rats is not clear. Clinical experience with citalopram, and the clinical trial experience with escitalopram, do not indicate that these findings have a clinical correlate.

Increased content of phospholipids has been observed in some tissues e.g. lung, epididymides and liver after treatment for longer periods with escitalopram and citalopram in rats. Findings in the epididymides and liver were seen at exposures similar to that in man. The effect is reversible after treatment cessation. Accumulation of phospholipids (phospholipidosis) in animals has been observed in connection with many cationic amphiphilic medicines. It is not known if this phenomenon has any significant relevance for man.

In the developmental toxicity study in the rat embryotoxic effects (reduced foetal weight and reversible delay of ossification) were observed at exposures in terms of AUC in excess of the exposure achieved during clinical use. No increased frequency of malformations was noted. A pre- and postnatal study showed reduced survival during the lactation period at exposures in terms of AUC in excess of the exposure achieved during clinical use.

Animal data have shown that citalopram induces a reduction of fertility index and pregnancy index, reduction in implantation number and abnormal sperm at exposure well in excess of human exposure. No animal data related to this aspect are available for escitalopram.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet core:

Microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, talc, croscarmellose sodium, magnesium stearate.

Coating:

Hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Blister: Transparent; PVC/PE/PVdC/Aluminium blister, pack with an outer carton; 14, 28, 56, 98 tablets - Unit dose; 49x1, 56x1, 98x1, 100x1, 500x1 tablets (5, 10 and 20 mg)

Blister: White; PVC/PE/PVdC/Aluminium blister, pack with an outer carton; 14, 20, 28, 50, 100, 200 tablets (5, 10 and 20 mg)

Polypropylene tablet container; 100 tablets (5, 10 and 20 mg), 200 tablets (5 and 10 mg)

High Density Polyethylene (HDPE) tablet container; 100 tablets (5, 10 and 20 mg), 200 tablets (5 and 10 mg)

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing authorisation holder

H. Lundbeck A/S

Ottilavaj 9

2500 Valby

Denmark

8. Marketing authorisation number(s)

Cipralex 5 mg film-coated tablets	PL 13761/0008
Cipralex 10 mg film-coated tablets	PL 13761/0009
Cipralex 20 mg film-coated tablets	PL 13761/0011

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

10 June 2002/ 07 December 2006

10. Date of revision of the text

05 September 2013

Legal category

POM

Dated: 2013.10.2
PLUTO ID: REG_015470

製品特性概要

1. 医薬品の販売名

CIPRALEX 5 mg フィルムコーティング錠
CIPRALEX 10 mg フィルムコーティング錠
CIPRALEX 20 mg フィルムコーティング錠

2. 成分・含量

Cipralex 5 mg： 1 錠中にエスシタロプラム 5 mg をシュウ酸塩として含有する。
Cipralex 10 mg： 1 錠中にエスシタロプラム 10 mg をシュウ酸塩として含有する。
Cipralex 20 mg： 1 錠中にエスシタロプラム 20 mg をシュウ酸塩として含有する。

全添加物の一覧表については、6.1 項を参照すること。

3. 剤形

Cipralex 5 mg： 円形、白色のフィルムコーティング錠で、片面に「EK」の刻印がある。
Cipralex 10 mg： 楕円形、白色の割線入りフィルムコーティング錠で、片面の割線の両側にそれぞれ「E」および「L」の刻印がある。
Cipralex 20 mg： 楕円形、白色の割線入りフィルムコーティング錠で、片面の割線の両側にそれぞれ「E」および「N」の刻印がある。

10 および 20 mg 錠は 2 分割することができる。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

大うつ病エピソード
広場恐怖を伴うまたは伴わないパニック障害
社会不安障害（社会恐怖症）
全般性不安障害
強迫性障害

4.2 用法・用量

20 mg を超える 1 日用量の安全性は示されていない。
食事摂取の有無にかかわらず 1 日 1 回投与する。

大うつ病エピソード

通常、10 mg を 1 日 1 回投与する。各患者の反応により、最大 20 mg/日まで増量可能である。通常、抗うつ反応を得るには 2～4 週間を要する。症状が消失した後、抗うつ反応を強化するため、6 ヵ月間以上の投与を要する。

広場恐怖を伴うまたは伴わないパニック障害

10 mg/日に増量する前に、初期用量 5 mg を 1 週間投与することが望ましい。各患者の反応により、最大 20 mg/日まで増量可能である。

約 3 ヵ月後に効果が最大となる。投与は数ヵ月間継続する。

社会不安障害

通常、10 mg を 1 日 1 回投与する。通常、症状が緩和するには 2～4 週間を要する。その後、各患者の反応により、5 mg/日に減量、または最大 20 mg/日まで増量可能である。

社会不安障害は慢性の経過をたどる疾患であり、反応を強化するには 12 週間の投与が望ましい。奏効例に対する 6 ヵ月間の長期投与の結果に基づき、再燃を予防するために各患者ごとに治療の効果を定期的に再評価すること。

社会不安障害は、特定の障害に関する明確に定義された診断学的用語であり、過度の内気と混同しないこと。本障害により職業的および社会的活動が著明に妨げられる場合にのみ薬物療法が用いられる。

認知行動療法と比較した薬物療法の位置づけは評価されていない。薬物療法は総合的な治療戦略の一部である。

全般性不安障害

初期用量として、10 mg を 1 日 1 回投与する。各患者の反応により、最大 20 mg/日まで増量可能である。

20 mg/日を投与された患者を対象とした、奏効例に対する 6 ヵ月間以上の長期投与の結果に基づき、治療の効果および用量を定期的に再評価すること（5.1 項参照）。

強迫性障害

初期用量として、10 mg を 1 日 1 回投与する。各患者の反応により、最大 20 mg/日まで増量可能である。

強迫性障害（OCD）は慢性疾患のため、症状が確実に消失するのに十分な期間投与を行う。治療の効果および用量を定期的に再評価すること（5.1 項参照）。

高齢患者（>65 歳）

初期用量として、5 mg を 1 日 1 回投与する。各患者の反応により最大 10 mg/日まで増量可能とする（5.2 項参照）。

高齢の社会不安障害患者に対する Cipralex の有効性は検討されていない。

小児および青少年（<18 歳）

Cipralex は小児および 18 歳未満の青少年の治療に使用しないこと（4.4 項参照）。

腎機能低下患者

軽度または中等度の腎機能障害患者では、用量調節は必要ない。重度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス［CL_{CR}］が 30 mL/分未満）に投与する場合には、注意すること（5.2 項参照）。

肝機能低下患者

軽度または中等度の肝機能障害患者では、初期用量として 5 mg/日を最初の 2 週間投与することが望ましい。各患者の反応により、10 mg/日まで増量可能である。重度の肝機能低下患者に投与する場合には、注意し、特に慎重に用量調節を行う（5.2 項参照）。

CYP2C19 の代謝能が低い患者

CYP2C19 の代謝能が低いことが既知の患者では、初期用量として 5 mg/日を最初の 2 週間投与することが望ましい。各患者の反応により、10 mg/日まで増量可能である（5.2 項参照）。

投与中止時に見られる離脱症状

突然の投与中止は避けること。エスシタロプラムの投与を中止する場合には、離脱症状のリスクを低減するために、1～2 週間以上かけて徐々に減量する（4.4 および 4.8 項参照）。減量後または投与中止時に耐え難い症状が認められた場合は、前の処方量の再開を考慮する。その後、医師はさらに緩徐に減量を継続する。

4.3 禁忌

本剤の活性成分または 6.1 項に記載する成分のいずれかへの過敏症のある患者

激越、振戦、高熱等を伴うセロトニン症候群のリスクがあるため、非選択的非可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAO 阻害薬）を併用しないこと（4.5 項参照）。
セロトニン症候群発現のリスクがあるため、エスシタロプラムと可逆的 MAO-A 阻害薬（例：モクロベミド）または可逆的非選択的 MAO 阻害薬リネゾリドの併用を行わないこと（4.5 項参照）。

QT 延長が認められる患者または先天性 QT 延長症候群の患者

QT 延長作用が認められている薬剤との併用を行わないこと（4.5 項参照）。

4.4 特別な警告および使用上の注意

以下の特別な警告および使用上の注意は、薬効分類が SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）に属する薬剤に適用される。

小児および 18 歳未満の青少年への使用

Cipralex は小児および 18 歳未満の青少年の治療に使用しないこと。臨床試験で、抗うつ薬を投与された小児および青少年の自殺関連行為（自殺企図および自殺念慮）および敵意（主に攻撃性、反抗的行動、怒り）の発現頻度は、プラセボ群と比較して高かった。臨床上の必要に基づき投与を行うことが決定された場合は、患者の自殺関連症状の発現のモニタリングを十分に行う。また、小児および青少年の成長、成熟、認知および行動発達に関する長期安全性データはない。

奇異性不安

パニック障害患者の一部で、抗うつ薬治療の初期に不安症状が増強することがある。通常、この奇異反応は、投与を継続しているうちに 2 週間以内に軽減する。不安惹起作用の可能性を低減するために、開始用量を減量することが望ましい（4.2 項参照）。

発作

初めて発作が発現した患者、または以前にてんかんと診断されている患者で発作の頻度が増加した患者では、エスシタロプラムの投与を中止する。不安定なてんかんの患者には SSRI を投与しないこと。コントロールされたてんかんの患者に対しては、綿密なモニタリングを行う。

躁病

躁病／軽躁の病歴のある患者に SSRI を投与する場合には、注意すること。患者が躁状態となった場合には、SSRI の投与を中止する。

糖尿病

糖尿病患者では、SSRI の投与により血糖コントロールが変化する（低血糖または高血糖）ことがある。インスリンおよび／または経口血糖降下薬の用量調節を要する。

自殺／自殺念慮または臨床的悪化

うつ病は、自殺念慮、自傷および自殺（自殺関連事象）のリスク増加と関連する。このリスクは、著明な寛解が得られるまで持続する。投与開始後数週間以上は、改善が認められないことがあるため、改善が見られるまでモニタリングを十分に行う。一般的な臨床経験では、自殺のリスクは回復期の初期に増大することがある。

Cipralex が処方される他の精神疾患も自殺関連事象のリスクの増大と関連することがある。

さらに、これらの疾患が大うつ病に合併することがある。そのため、他の精神障害患者を治療する場合にも、大うつ病患者を治療する場合と同様の注意事項を遵守する。
自殺関連事象の既往歴のある患者、または治療開始前に著明な自殺念慮が認められる患者は、自殺念慮または自殺企図のリスクが高いことが知られているため、投与中はモニタリングを十分に行う。精神疾患のある成人患者を対象とする抗うつ薬のプラセボ対照試験のメタ解析で、25 歳未満の患者において、プラセボ群と比較して、抗うつ薬群で自殺行為のリスク増大が認められた。薬物療法を行う場合には、特に治療初期および用量変更後に、特に高リスク患者の監視を十分に行う。
患者（およびその介護者）に対して、臨床的悪化、自殺行為または自殺念慮、行動の異常な変化について観察を行い、これらの症状が認められた場合には直ちに受診する必要があることを説明する。

アカシジア／精神運動不穏

SSRI/SNRI の投与はアカシジアの発現と関連している。アカシジアは、自覚的な不快感または苦悩を伴う落ち着きのなさ、静座または静止不能を高頻度に伴う動きまわらずにいられない状態を特徴とする。アカシジアは、治療開始後、数週間以内に発現する可能性が最も高い。上述の症状が発現した患者では、増量は有害であると考えられる。

低ナトリウム血症

おそらく抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に起因すると考えられる低ナトリウム血症が SSRI 投与によりまれに報告されているが、一般に投与中止により消失する。高齢者、肝硬変患者、または低ナトリウム血症を引き起こす可能性がある薬剤を併用している患者等のリスクのある患者に投与する場合には、注意すること。

出血

SSRI による斑状出血および紫斑などの皮膚出血異常が報告されている。SSRI を服用している患者、特に経口抗凝固薬や血小板機能に影響を及ぼすことが知られている医薬品（非定型抗精神病薬およびフェノチアジン、大部分の三環系抗うつ薬、アセチルサリチル酸、非ステロイド性抗炎症薬［NSAID］、チクロピジン、ジピリダモール等）を併用している患者および出血傾向が認められる患者では注意すること。

ECT（電気痙攣療法）

SSRI と ECT の併用に関する臨床経験は限られているため、注意すること。

セロトニン症候群

エスシタロプラムをスマトリプタンなどのトリプタン系製剤、トラマドールおよびトリプトファンなどのセロトニン作用を示す医薬品と併用する場合には注意すること。

SSRI とセロトニン作動薬を併用した患者において、まれにセロトニン症候群が報告されている。激越、振戦、ミオクローヌス、高熱などの合併症状は、セロトニン症候群の発現を示すと考えられる。セロトニン症候群が発現した場合には、SSRI およびセロトニン作動薬の投与を直ちに中止し、対症療法を開始する。

St. John's wort

SSRI と St. John's wort（西洋オトギリ草）を含有する生薬の併用により、副作用の発現率が増加することがある（4.5 項参照）。

投与中止時に見られる離脱症状

投与中止時、特に突然に中止した場合には、離脱症状がよく見られる（4.8 項参照）。臨床試験において、エスシタロプラム群の約 25%およびプラセボ群の約 15%で投与中止時に見られる有害事象が発現した。

離脱症状のリスクは、投与期間、投与量および減量速度などのいくつかの因子に依存すると考えられる。最も多く報告された事象は、浮動性めまい、感覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚等）、睡眠障害（不眠症、強烈な夢等）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢、動悸、情動不安定、易刺激性および視覚障害である。一般に、これらの症状は軽度から中等度であるが、一部の患者では重度となることがある。

通常、これらの症状は投与中止から数日以内に発現する。しかし、非常にまれではあるが、偶発的に服用を忘れた患者でこのような症状が発現したという報告がある。

これらの症状は一般に自然治癒し、通常は 2 週間以内に消失する。ただし、一部の患者では症状が遷延することがある（2～3 ヵ月間以上）。そのため、エスシタロプラムの投与を中止する場合には、患者の必要に応じて、数週間または数ヵ月間かけて徐々に減量することが望ましい（4.2 項「投与中止時に見られる離脱症状」参照）。

冠動脈心疾患

臨床経験が限られているため、冠動脈心疾患のある患者に投与する場合には、注意すること（5.3 項参照）。

QT 延長

エスシタロプラムは用量依存的に QT 延長を引き起こすことが知られている。市販後、主に女性の患者、低カリウム血症の患者、先天性 QT 延長やその他の心臓疾患のある患者において、QT 延長や torsade de pointes を含む心室性不整脈が認められている（4.3、4.5、4.8、 4.9、5.1 項参照）。

重大な徐脈の患者や最近、急性心筋梗塞が発現した患者、非代償性心不全の患者へ投与する場合には、注意すること。

低カリウム血症および低マグネシウム血症等の電解質障害では、悪性不整脈のリスクを増大させるため、エスシタロプラムの投与を開始する前に治療すること。
安定した心臓疾患の患者にエスシタロプラムを投与する場合は、投与開始前に心電図検査の実施を考慮すること。
エスシタロプラム投与中に不整脈の兆候が認められた場合は治療を中断し、心電図検査を実施すること。

閉塞隅角緑内障

エスシタロプラムを含む SSRI は、瞳孔径に影響を与え、散瞳を引き起こす可能性がある。この散瞳作用は、隅角を狭くさせる可能性があり、特に既にこれらの素因のある患者では、眼圧の上昇や閉塞隅角緑内障を引き起こす可能性がある。そのため、閉塞隅角緑内障の患者や緑内障の既往がある患者へ投与する場合は、注意すること。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

4.5.1 薬力学的相互作用

併用禁忌

非可逆的非選択的 MAOI

非選択的非可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）と SSRI の併用投与を受けた患者、および SSRI の服用を最近中止し非選択的非可逆的 MAOI の服用を開始した患者で、重篤な反応が報告されている（4.3 項参照）。一部の症例では、セロトニン症候群が発現した（4.8 項参照）。
エスシタロプラムと非選択的非可逆的 MAOI の併用を行わないこと。非可逆的 MAOI の投与中止後、14 日間の間隔をおいてエスシタロプラムの投与を開始する。また、エスシタロプラムの投与中止後、少なくとも 7 日間の間隔をおいて非選択的非可逆的 MAOI の投与を開始する。

可逆的選択的 MAO-A 阻害薬（モクロベミド）

セロトニン症候群のリスクがあるため、エスシタロプラムとモクロベミド等の MAO-A 阻害薬の併用を行わないこと（4.3 項参照）。両剤の併用が必要な場合には、最低推奨用量で開始し、臨床モニタリングを強化すること。

可逆的非選択的 MAO 阻害薬（リネゾリド）

抗生剤であるリネゾリドは可逆的非選択的 MAO 阻害薬であるため、エスシタロプラムの投与を受けている患者には投与しないこと。両剤の併用が必要な場合には、臨床モニタリングを十分に行いながら、最低用量で投与すること（4.3 項参照）。

非可逆的選択的 MAO-B 阻害薬（セレギリン）

セレギリン（非可逆的 MAO-B 阻害薬）を併用する場合には、セロトニン症候群発現のリスクがあるため、注意すること。10 mg/日までのセレギリンとラセミ体であるシタロプラムの併用は安全であった。

QT 延長

エスシタロプラムと QT 延長作用のある薬剤との薬物動態および薬力学的相互作用は検討されていない。エスシタロプラムと QT 延長作用のある薬剤との相加効果は排除できない。そのため、QT 延長作用のある薬剤、例えば、Ia 群およびⅢ群の抗不整脈、抗精神病薬（フェノチアジン誘導体、ピモジド、ハロペリドール等）、三環系抗うつ薬、抗菌薬（スパルフロキサシン、モキシフロキサシン、エリスロマイシンⅣ、ペンタミジン、抗マラリア治療薬のハロファントリン等）、抗ヒスタミン薬（アステミゾール、ミゾラスチン等）との併用は行わないこと。

<u>併用注意</u>

セロトニン作動薬

セロトニン作動薬（トラマドール、スマトリプタンおよびその他のトリプタン系剤）との併用により、セロトニン症候群が起こることがある。

発作閾値低下薬

SSRI は発作閾値を低下させるおそれがある。発作閾値低下作用のある他の医薬品（抗うつ薬［三環系、SSRI］、神経遮断薬［フェノチアジン、チオキサンテン、ブチロフェノン］、メフロキン、ブプロピオン、トラマドール等）を併用する場合には、注意すること。

リチウム、トリプトファン

SSRI とリチウムまたはトリプトファンの併用時に作用増強が報告されているため、SSRI とこれらの医薬品を併用する場合には、注意すること。

St. John’s wort

SSRI と St. John’s w<u>ort</u>（西洋オトギリ草）を含有する生薬の併用により、副作用の発現率が増加することがある（4.4 項参照）。

出血

エスシタロプラムと経口抗凝固薬の併用により、抗凝固作用の変化が起こることがある。経口抗凝固薬を投与されている患者に対しては、エスシタロプラムの投与開始時または投与中止時に血液凝固のモニタリングを十分に行うこと（4.4 項参照）。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）との併用は、出血傾向が増強される可能性がある（4.4

項参照)。

アルコール
エスシタロプラムとアルコールには薬力学的および薬物動態学的相互作用はないと予想される。しかし、他の向精神薬と同様に、アルコールと併用しないことが望ましい。

低カリウム血症/低マグネシウム血症を引き起こす薬剤
低カリウム血症/低マグネシウム血症を引き起こす薬剤との併用は、悪性不整脈のリスクを増加させるため注意すること（4.4 項参照)。

4.5.2 薬物動態学的相互作用

エスシタロプラムの薬物動態に対する他の医薬品の影響
エスシタロプラムの代謝には主に CYP2C19 が関与する。程度は少ないが、CYP3A4 および CYP2D6 もエスシタロプラムの代謝に関与すると考えられる。主要代謝物 S-DCT（デメチル化エスシタロプラム）の代謝は CYP2D6 により部分的に触媒されると考えられる。
エスシタロプラムとオメプラゾール（CYP2C19 阻害薬）30 mg の 1 日 1 回投与を併用した結果、血漿中エスシタロプラム濃度が中等度（約 50%）上昇した。
エスシタロプラムとシメチジン（中等度に広く代謝酵素を阻害する阻害薬）400 mg の 1 日 2 回投与を併用した結果、血漿中エスシタロプラム濃度が中等度（約 70%）上昇した。エスシタロプラムとシメチジンを併用する場合には、注意することが望ましい。必要に応じて用量を調節すること。

そのため、CYP2C19 阻害薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、フルボキサミン、ランソプラゾール、チクロピジン等）またはシメチジンと併用する場合には、注意すること。併用中は副作用のモニタリングを行いながら、必要に応じてエスシタロプラムの減量を行う。

他の医薬品の薬物動態に対するエスシタロプラムの影響
エスシタロプラムは CYP2D6 を阻害する。フレカイニド、プロパフェノン、メトプロロール（心不全に対して投与される場合)等の主に CYP2D6 により代謝され、治療域が狭い医薬品、またはデシプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリン等の抗うつ薬もしくはリスペリドン、チオリダジン、ハロペリドール等の抗精神病薬といった主に CYP2D6 により代謝される一部の中枢神経系（CNS）作用薬をエスシタロプラムと併用する場合には、注意すること。必要に応じて用量調節を行う。
デシプラミンまたはメトプロロールの併用により、いずれの場合も、これらの CYP2D6 の基質の血漿中濃度が 2 倍に上昇した。
In vitro 試験で、エスシタロプラムが CYP2C19 に弱い阻害作用を示す可能性もあることが示された。CYP2C19 により代謝される医薬品を併用する場合には注意すること。

4.6　生殖機能、妊娠および授乳

妊娠

妊娠中のエスシタロプラムの曝露に関する臨床データは限られている。

動物実験では、生殖毒性がみられた（5.3 項参照）。

妊婦には、エスシタロプラムは必要性が明確であり、かつリスク／ベネフィット比を慎重に検討した場合のみ投与すること。

母親が妊娠後期、特に妊娠第 3 トリメスター（三半期）まで Cipralex を服用した場合には、新生児の観察を行う。妊娠中、突然の投与中止は避けること。

母親が妊娠後期に SSRI／SNRI を服用した場合には、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温変動、哺乳困難、嘔吐、低血糖症、筋緊張亢進、筋緊張低下、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、嗜眠、持続する泣き、傾眠、睡眠困難の症状が新生児に起こることがある。これらの症状は､セロトニン作用または離脱症状のいずれかによるものであると考えられる。多くの場合、これらの合併症は出生直後または間もなく（24 時間未満）発現する。

疫学調査において、妊娠中の SSRI の使用（特に妊娠後期の使用）により、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加する可能性が報告されている。新生児遷延性肺高血圧症のリスクは通常、妊婦 1000 人あたり 1～2 件であるのに対して、SSRI を投与した場合約 5 件である。

授乳

エスシタロプラムはヒト母乳中へ移行すると予想される。そのため、投与中の授乳は行わないことが望ましい。

妊孕性

動物実験では､シタロプラムによっては精子の質に影響することが示されている（5.3 項参照）。ヒトの症例報告で、SSRI によっては精子に及ぼす影響が可逆的であることが示されている。ヒトの妊孕性に対する影響は今までのところ観察されていない。

4.7　自動車運転および機械操作能に対する影響

エスシタロプラムは知的機能または精神運動機能に影響を及ぼさないことが示されたが、いずれの向精神薬も判断力または技能を低下させるおそれがある。自動車の運転および機械の操作能力に対する影響のリスクについて、患者に注意すること。

4.8　好ましくない作用

副作用の頻度は、投与開始後 1 または 2 週間に最も高まり、通常、投与継続により程度および頻度が低下する。

副作用一覧

SSRI で既知の副作用およびプラセボ対照試験または市販後自発報告より得られたエスシタロプラムの副作用を器官別大分類別および頻度別に以下の表に示す。

臨床試験で得られた頻度を示した（プラセボ補正はしていない）。頻度は、非常によくみられる（≧1/10）、よくみられる（≧1/100～<1/10）、ときにみられる（≧1/1,000～<1/100）、まれ（≧1/10,000～<1/1,000）、非常にまれ（≦1/10,000）、頻度不明（入手可能なデータから推定できない）とした。

器官別大分類	頻度	好ましくない作用
血液およびリンパ系障害	頻度不明	血小板減少症
免疫系障害	まれ	アナフィラキシー反応
内分泌障害	頻度不明	ADH 不適合分泌
代謝および栄養障害	よくみられる	食欲減退、食欲亢進、体重増加
	ときにみられる	体重減少
	頻度不明	低ナトリウム血症、食欲不振[1]
精神障害	よくみられる	不安、落ち着きのなさ、異常な夢 リビドー減退 女性：無オルガズム症
	ときにみられる	歯ぎしり、激越、神経過敏、 パニック発作、錯乱状態
	まれ	攻撃性、離人症、幻覚
	頻度不明	躁病、自殺念慮、自殺行為[2]
神経系障害	非常によくみられる	頭痛
	よくみられる	不眠症、傾眠、浮動性めまい、 錯感覚、振戦
	ときにみられる	味覚障害、睡眠障害、失神
	まれ	セロトニン症候群
	頻度不明	ジスキネジー、運動障害、痙攣、 精神運動不穏/アカシジア[1]
眼障害	ときにみられる	散瞳、視覚障害
耳および迷路障害	ときにみられる	耳鳴

心臓障害	ときにみられる	頻脈
	まれ	徐脈
	頻度不明	torsade de pointes を含む心電図 QT 延長　心室性不整脈
血管障害	頻度不明	起立性低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	よくみられる	副鼻腔炎、あくび
	ときにみられる	鼻出血
胃腸障害	非常によくみられる	悪心
	よくみられる	下痢、便秘、嘔吐、口内乾燥
	ときにみられる	胃腸出血（直腸出血を含む）
肝胆道系障害	頻度不明	肝炎、肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	よくみられる	多汗
	ときにみられる	蕁麻疹、脱毛症、発疹、そう痒症
	頻度不明	斑状出血、血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害	よくみられる	関節痛、筋肉痛
腎および尿路障害	頻度不明	尿閉
生殖系および乳房障害	よくみられる	男性：射精障害、インポテンス
	ときにみられる	女性：不正子宮出血、月経過多
	頻度不明	乳汁漏出症 男性：持続勃起症
全身障害および投与局所様態	よくみられる	疲労、発熱
	ときにみられる	浮腫

1 これらの事象は薬効分類が SSRI に属する薬剤で報告されている。

2 エスシタロプラム投与中または投与中止後早期の自殺念慮および自殺行為症例が報告されている（4.4 項参照）

QT 延長

市販後に、主に女性の患者、低カリウム血症の患者、先天性 QT 延長やその他の心臓疾患のある患者において、QT 延長や torsade de pointes を含む心室性不整脈が認められている（4.3、4.4、4.5、4.9、5.1 項参照）。

分類の影響

主に 50 歳以上の患者で実施された疫学調査において、SSRI および TCA を投与した患者は骨

折のリスクが増加すると報告されている。骨折のリスクを引き起こす機序は不明である。

投与中止時に見られる離脱症状

SSRI／SNRI の投与中止（特に突然に中止した場合）により、離脱症状がよく見られる。最も多く報告された事象は、浮動性めまい、感覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚等）、睡眠障害（不眠症、強烈な夢等）、激越または不安、悪心および／または嘔吐、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢、動悸、情動不安定、易刺激性および視覚障害である。一般に、これらの事象は軽度から中等度で、自然治癒するが、一部の患者では重度および／または遷延性となることがある。そのため、エスシタロプラムの投与の必要がなくなった場合には、投与量を漸減することにより、徐々に中止すること（4.2 および 4.4 項参照）。

副作用と疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のリスクとベネフィットを継続して観察することができる。医療関係者は、イエローカードスキームによって、疑われる事象をすべて報告する必要がある。

4.9　過量投与

毒性

エスシタロプラムの過量投与に関する臨床データは限られており、多くの症例は、他の併用薬剤の過量投与を含んでいる。ほとんどの場合、無症状または軽度の症状が報告されている。エスシタロプラム単剤の過量投与による死亡例の報告はまれである。多くの場合、併用薬の過量投与が関与していた。エスシタロプラム 400～800 mg の単剤投与では、重度の症状は見られていない。

症状

エスシタロプラムの過量投与時に見られた症状は、主に中枢神経系（浮動性めまい、振戦、激越から、まれにセロトニン症候群、痙攣、昏睡に及ぶ）、胃腸系（悪心／嘔吐）、心血管系（低血圧、頻脈、QT 延長、不整脈）、電解質／水分平衡（低カリウム血症、低ナトリウム血症）に関連するものであった。

治療

特異的な解毒剤はない。気道を確保および維持し、十分な酸素補給および呼吸機能を確保する。胃洗浄および活性炭の使用を考慮する。胃洗浄は、経口摂取後できる限り早期に実施する。一般的な対症療法に加えて、心臓およびバイタルサインのモニタリングを行うことが望ましい。

うっ血性心不全の患者/徐脈性不整脈の患者、QT 延長作用のある薬剤を併用している患者または肝障害等、代謝が変化している患者における過量投与では、心電図検査を実施すること

が望ましい。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬
ATC コード：N 06 AB 10

作用機序
エスシタロプラムは、選択的セロトニン（5-HT）再取り込み阻害薬であり、セロトニントランスポーターの高親和性結合部位に対して高い親和性を示す。また、セロトニントランスポーターのアロステリック部位にも結合するが、その親和性は 1,000 分の 1 である。
エスシタロプラムは 5-HT_{1A}、5-HT_2、ドーパミン（DA）D_1 および D_2 受容体、α_1、α_2 およびβアドレナリン受容体、ヒスタミン H_1、ムスカリン性コリン作動性、ベンゾジアゼピンおよびオピオイド受容体等の多数の受容体に対して親和性を示さないか、または親和性が低い。5-HT 再取り込みの阻害は、エスシタロプラムの薬理作用および臨床効果を説明できる可能性が高い唯一の作用機序である。

薬力学的影響
健康被験者における、二重盲検、プラセボ対照 ECG 試験において、QTc 間隔（Fridericia 補正）のベースラインからの変化量は 1 日 10 mg 投与群で 4.3 ms（90%信頼区間：2.2、6.4）、治療用量以上の 30 mg 投与群で 10.7 ms（90%信頼区間：8.6、12.8）であった（4.3、4.4、4.5、4.8、 4.9 項参照）。

臨床的有効性
大うつ病エピソード
二重盲検、プラセボ対照、短期投与（8 週間）4 試験中 3 試験で、大うつ病エピソードに対する急性期治療薬としてのエスシタロプラムの有効性が示された。長期投与再燃予防試験で、エスシタロプラム 10 または 20 mg/日による 8 週間の非盲検初期治療期に効果が認められた 274 例を同用量でのエスシタロプラム継続投与群またはプラセボ群に無作為に割り付け、36 週間まで投与した。本試験で、エスシタロプラム継続投与群は、プラセボ群と比較して、36 週間の期間において再燃までの期間が有意に延長した。
社会不安障害
社会不安障害患者を対象とする短期投与（12 週間）3 試験および 6 ヵ月間再燃予防試験の奏効例において、エスシタロプラムの有効性が認められた。24 週間の用量設定試験で、エスシタロプラム 5、10、20 mg の有効性が示された。

全般性不安障害

プラセボ対照 4 試験中 4 試験で、エスシタロプラム 10 および 20 mg/日の有効性が認められた。

エスシタロプラム群 421 例およびプラセボ群 419 例を対象とする同様のデザインの 3 試験から得られた併合データで、エスシタロプラム群の 47.5%およびプラセボ群の 28.9%が奏効例であり、エスシタロプラム群の 37.1%およびプラセボ群の 20.8%が寛解例であった。1 週目から持続効果が認められた。

12 週間の非盲検初期治療期に効果が認められた 373 例を対象とする 24～76 週間、無作為化、有効性維持試験で、エスシタロプラム 20 mg/日による有効性の維持が認められた。

強迫性障害

無作為化、二重盲検試験で、12 週間後に、Y-BOCS の合計スコアに関して、エスシタロプラム 20 mg/日群とプラセボ群に差が認められた。24 週間後、エスシタロプラム 10 mg/日群および 20 mg/日群の両群のスコアがプラセボ群と比較して優れていた。

16 週間の非盲検治療期にエスシタロプラムの効果が認められ、24 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照期に組み入れられた患者で、エスシタロプラム 10 および 20 mg/日による再燃の予防が認められた。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

エスシタロプラムはほぼ完全に吸収され、食事の影響を受けない（反復投与時の平均最高血中濃度到達時間［平均 T_{max}］は 4 時間である）。ラセミ体であるシタロプラムと同様に、エスシタロプラムの絶対的バイオアベイラビリティは約 80%と予想される。

分布

経口投与時の見かけの分布容積（$V_{d,\beta}/F$）は約 12～26 L/kg である。エスシタロプラムおよび主要代謝物の血漿蛋白結合率は 80%未満である。

代謝

エスシタロプラムは肝臓でデメチル化およびジデメチル化代謝物に代謝される。これらはいずれも薬理学的に活性である。または、窒素が酸化されて、N-オキシド代謝物が形成されると考えられる。親化合物および代謝物の一部は、グルクロン酸抱合体として排泄される。反復投与後のデメチル化およびジデメチル化代謝物の平均濃度は、通常、エスシタロプラム濃度のそれぞれ 28～31%および<5%である。デメチル化代謝物へのエスシタロプラムの代謝には、主に CYP2C19 が関与する。CYP3A4 および CYP2D6 の関与も考えられる。

排泄

反復投与後の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は約 30 時間、経口血漿クリアランス（Cl_{oral}）は約 0.6 L/分である。主要代謝物の半減期は有意に長い。エスシタロプラムおよび主要代謝物は肝臓（代謝）および腎臓を介して消失し、投与量の大部分は代謝物として尿中に排泄されると推測される。

線形性

エスシタロプラムの薬物動態は線形性を示す。約 1 週間で定常状態の血中濃度に達する。1 日用量 10 mg における定常状態の血中濃度の平均は 50 nmol/L（範囲：20～125 nmol/L）である。

高齢患者（>65 歳）

高齢患者では、若年患者と比較して、エスシタロプラムの消失が遅くなると考えられる。高齢健康被験者の全身曝露量（AUC）は若年健康被験者と比較して約 50%高い（4.2 項参照）。

肝機能低下患者

軽度または中等度（Child-Pugh 分類 A および B）の肝機能障害のある患者では、肝機能が正常な被験者と比較して、エスシタロプラムの半減期が約 2 倍に延長し、曝露量が約 60％増加した（4.2 項参照）。

腎機能低下患者

腎機能低下患者（CL_{cr} 10～53 mL/分）では、ラセミ体であるシタロプラムの半減期が延長し、曝露量がわずかに増加した。代謝物の血漿中濃度は検討されていないが、上昇すると考えられる（4.2 項参照）。

遺伝子多型

CYP2C19 の代謝能が低い被験者のエスシタロプラムの血漿中濃度は、代謝能が高い被験者と比較して、2 倍に上昇することが認められた。CYP2D6 の代謝能が低い被験者では、曝露量の有意な変化は認められなかった（4.2 項参照）。

5.3　前臨床安全性データ

エスシタロプラムに関して、標準的に行われる一連の前臨床試験は完全には実施されていない。その理由は、エスシタロプラムおよびシタロプラムにおけるラットを用いたトキシコキネティクス試験および毒性試験のブリッジングで、同様のプロファイルが示されたためである。したがって、すべてのシタロプラムの情報をエスシタロプラムに外挿することができる。ラットの比較毒性試験において、エスシタロプラムおよびシタロプラムを数週間投与後、一般毒性を示す用量でうっ血性心不全を含む心臓毒性が発現した。心臓毒性は全身曝露量

（AUC）よりも最高血漿中濃度に相関していると考えられた。無影響量でのエスシタロプラムの最高血漿中濃度は、臨床での最高血漿中濃度より高かった（8 倍）のに対し、AUC は、臨床での曝露量の 3～4 倍にとどまった。S-エナンチオマーに対してシタロプラムの AUC は臨床での曝露量と比較して、6～7 倍高かった。この所見は、おそらく生体アミンに対する過度の影響に関連するもの、すなわち、薬理作用に基づく二次的なものであり、その影響が血行力学的効果（冠血流量減少）および虚血を引き起こすと考えられる。しかし、ラットにおける心臓毒性の正確な機序は不明である。シタロプラムの臨床経験およびエスシタロプラムの臨床試験での使用経験では、これらの所見の臨床との関連性は認められていない。
ラットにおいて、エスシタロプラムおよびシタロプラムを長期投与後、肺、精巣上体および肝臓等のいくつかの組織でリン脂質量の増加が認められた。精巣上体および肝臓の所見は、ヒトにおける曝露量と同程度の曝露量で認められた。この所見は投与中止後に回復した。多くの陽イオン性両親媒性薬剤で、動物におけるリン脂質の蓄積（リン脂質症）が認められている。この現象にヒトに対する意義があるかどうかは不明である。
ラットにおける胎児の器官形成期投与試験において、臨床での曝露量を上回る曝露量（AUC）で、胎児毒性（胎児体重減少、回復性の骨化遅延）が認められた。奇形の発現頻度の増加は認められなかった。出生前および出生後投与試験において、臨床使用での曝露量を上回る曝露量（AUC）で、授乳期間中の生存率の減少が認められた。
動物実験では、ヒトでの曝露量を大幅に上回る曝露の結果、シタロプラムが妊孕性および妊娠指標の低下、着床数の低下、精子異常を誘発することが示された。エスシタロプラムについて、この性状に関する動物実験データはない。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

素錠部：
結晶セルロース
コロイド性無水ケイ酸
タルク
クロスカルメロースナトリウム
ステアリン酸マグネシウム

コーティング部：
ヒプロメロース
マクロゴール 400
酸化チタン（E 171）

6.2 配合禁忌

該当情報なし。

6.3 有効期間

3 年間

6.4 貯法に関する特別な注意

貯法に関する特別な注意はない。

6.5 容器の材質および容量

PTP シート : 透明の PVC/PE/PVdC/アルミニウム製の PTP シートで、外箱で梱包されている。
包装単位 : 14、28、56、98 錠 - ユニットドーズ : 49×1、56×1、98×1、100×1、500×1 錠（5、10、20 mg）
PTP シート : 白色の PVC/PE/PVdC/アルミニウム製の PTP シートで、外箱で梱包されている。
包装単位 : 14、20、28、50、100、200 錠（5、10、20 mg）
ポリプロピレン容器 : 100 錠（5、10、20 mg）、200 錠（5、10 mg）
高密度ポリエチレン製（HDPE）容器 : 100 錠（5、10、20 mg）、200 錠（5、10 mg）
一部の包装単位は販売されていない場合がある。

6.6 廃棄および他の取り扱いに関する特別な注意

特別な要求事項はない。

7. 販売承認取得者

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denmark

8. 販売承認番号

Cipralex 5 mg フィルムコーティング錠　PL13761/0008
Cipralex 10 mg フィルムコーティング錠　PL13761/0009
Cipralex 20 mg フィルムコーティング錠　PL13761/0011

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日 :　　2002 年 6 月 10 日

承認更新日： 2006 年 12 月 7 日

10. 改訂日

2013 年 9 月 5 日

別添３　製品特性概要（SPC）および日本語訳

Electronic Signature Page

Full Title
1-3-1 Cipralex 5 10 15 20 mg 10 20 mg ml Portrait

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Page113～152は非公開のため削除した。

Final: Version [redacted]
PLUTO ID: [redacted]