ルボックス錠 25、ルボックス錠 50、ルボックス錠 75
デプロメール錠 25、デプロメール錠 50、デプロメール錠 75
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社及び Meiji Seika ファルマ株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

Meiji Seika ファルマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。表 1.5-1 に，第 2 部（5）での当該内容の記載場所を示す。

表 1.5-1.　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部（5）に記載すべき内容	第 2 部（5）での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画，申請の妥当性	2.5.1　製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4　有効性の概括評価 2.5.5　安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績（毒性試験）	CTD 第 1 部(13)添付，初回申請時 CTD，社会不安障害適応拡大申請 CTD 2.4　非臨床試験の概括評価 2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

＜製品開発の根拠の要約＞

現在，国内で小児の強迫性障害に対して，臨床試験により効能・効果及び用法・用量のエビデンスが得られている薬剤はない。精神疾患に対する治療には認知行動療法などの精神療法もあるが，小児におけるエビデンスはいずれの療法においても得られていないことから，国内で治療に用いることのできる薬剤の必要性は極めて高いと考えられる。米国では，強迫性障害患者に対するフルボキサミンマレイン酸塩（以下，フルボキサミン）のプラセボ対照試験（RH.114.02.01）で有効性が検証され，この結果から，米国，英国，ドイツ，フランスで，フルボキサミンの小児の強迫性障害を適応症とした承認が得られている。

ソルベイ製薬株式会社（現アッヴィ合同会社）は，厚生労働省と協議の上，2004 年から小児に対する情報を得るためにフルボキサミンの製造販売後小児臨床試験を実施し，うつ病を対象とする試験（S114.3.117）及び強迫性障害を対象とする試験（S114.3.118）の 2 試験を実施した。これらの試験は，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA） の助言に従った，小児試験としては国内初となるプラセボ対照二重盲検並行群間試験であった。

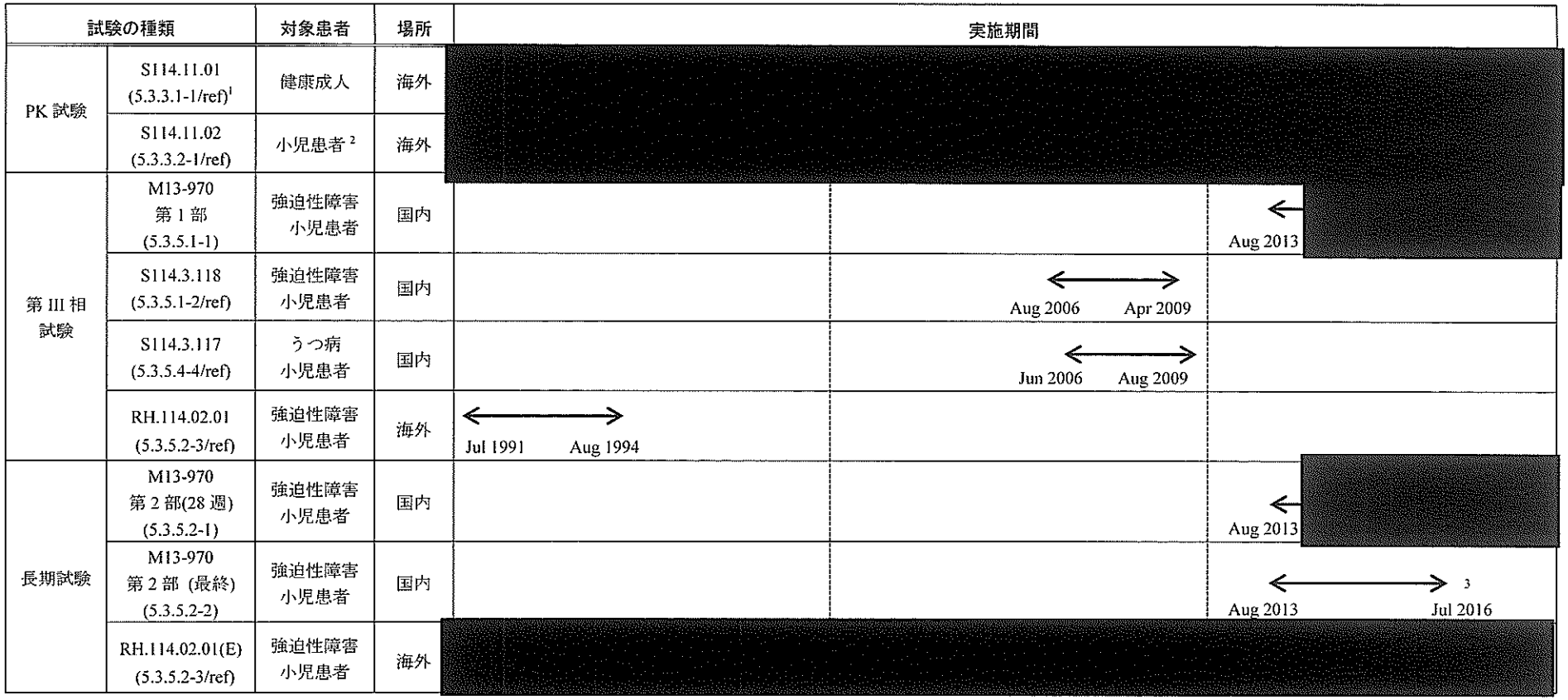
フルボキサミンは，すでに国内小児患者に最も多く使用されている状況であるため，本試験の選択基準である「本剤の服用経験がない症例」に該当する小児被験者は少なく，被験者登録は困難であった。また，プラセボ投与試験への参加に，保護者及び本人の同意を得ることも困難であった。その結果，試験開始から 3 年後でも，うつ病試験では 90 名，強迫性障害試験では 20 名の登録にとどまり，両試験とも計画した被験者数（各 130 名）は獲得できなかった。その後，PMDA の了解を得て，2009 年に両試験を中止した。

2011 年 4 月の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で，小児の強迫性障害の治療におけるフルボキサミンの医療上の必要性が高いと判断され，同年 5 月にアボット ジャパン株式会社（現 アッヴィ合同会社）及び Meiji Seika ファルマ株式会社に対して，小児の強迫性障害に対する開発が要請された。

アッヴィ合同会社と Meiji Seika ファルマ株式会社は，以前実施した二重盲検比較試験（S114.3.118 試験）の試験実施計画書を元に，[redacted]，自殺リスクの評価を追加することなどを PMDA の助言に従って行い，2013 年から小児の強迫性障害患者を対象とした二重盲検比較試験（M13-970）を開始した。本試験の成績で，フルボキサミン群がプラセボ群に比較して統計学的に有意に高い有効性を示すことが明らかとなったことから，今回，フルボキサミンの小児に対する強迫性障害の用法・用量の追加申請を実施することとした。

図 1.5-1 に，本申請での開発の経緯図を示す。

図 1.5-1.　　開発の経緯図



1: 資料番号/ref= 参考資料　　2: 小児患者=強迫性障害を含む小児精神神経疾患患者　　3 : Meiji Seika ファルマ株式会社と共同開発　（記号無しはアッヴィ合同会社/AbbVie Inc.が実施）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

フルボキサミンマレイン酸塩（以下，フルボキサミン）は，成人を対象とし たうつ病及びうつ状態に対し，原開発国であるオランダを中心に主に欧州で経口錠剤として開発が行われ，1983 年よりスイス，フランス，ドイツ，オランダ，英国，スウェーデン，カナダ等で順次承認され，2017 年 1 月現在までに，世界 110 カ国以上で承認を取得し，使用されている。

強迫性障害については，成人を対象として，1987 年から米国で実施された 2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以て，1994 年米国食品医薬品局（以下，FDA）より「強迫性障害」の適応が認められた。その後，欧州連合（以下，EU），カナダ，オーストラリア等各国においても順次承認されている。小児を対象とした強迫性障害については，同様にプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を用いた承認申請を行い，1997 年 4 月に承認を受けた。その後，同様に，EU，オーストラリア等各国においても順次承認に至っている。

社会性不安障害については，日本以外で承認を持っている国はない。

主要国の承認状況（2016 年 6 月 1 日現在）を表 1 に示す。

表 1　　主要国の承認状況

国名	販売名 （販売業者）	効能・効果 （承認年月）	剤型・含量	用法・用量
米国	Luvox （Jazz Pharmaceuticals, Inc.）	強迫性障害（OCD） （成人：1994 年 12 月，小児：1997 年 4 月）	フィルムコート錠 25mg, 50mg, 100mg	成人： 就寝時の 50mg を推奨開始用量とし，1 日 300 mg を上限として，耐えられる限り，最大限の効果が得られるように 4～7 日ごとに 50 mg ずつ増量する。1 日量が 100 mg を超える場合，分割して投与する。 小児（8 歳から 17 歳まで）： 就寝時の 25mg を推奨開始用量とし，1 日 200 mg（8～11 歳）又は 1 日 300 mg（12～17 歳）を上限として，耐えられる限り，最大限の効果が得られるように 4～7 日ごとに 25 mg ずつ増量する。1 日量が 50 mg を超える場合、分割して投与する
カナダ	Luvox （Abbott Laboratories, Limited.）	うつ病（1991 年 1 月） OCD（1993 年 4 月）	フィルムコート錠 50mg, 100mg	成人（うつ病）： 就寝時の最低用量（50mg）を開始用量として，その後，2-3 日経過後から就寝時に 100mg へと増量する。通常の有効用量は 100-200mg で患者の状態を見ながら適宜調整する。最大用量は 300mg とする。増量は 50mg ごととする。錠剤はかまずに飲み込むこと。 成人（OCD）： 就寝時の最低用量（50mg）を開始用量として，その後，2-3 日経過後から就寝時に 100mg へと増量する。通常の有効用量は 100-300mg で患者の状態を見ながら適宜調整する。最大用量は 300mg とする。10 週以内に改善が見られなければ，本剤の投与を再検討すること。増量は 50mg ごととする。用量が 150mg 以上となる場合は分割投与とし，

国名	販売名 (販売業者)	効能・効果 (承認年月)	剤型・含量	用法・用量
				そのうちの一度は就寝前とする。錠剤はかまずに飲み込むこと。
豪州	APO-Fluvoxamine Tablets (Apotex Inc.)	うつ病 OCD	フィルムコート錠 50mg, 100mg	うつ病： 推奨開始用量は，初めの一週間は1日50mg，午後に単回投与とする。有効用量に到達するまで1週ごとに50mgずつ徐々に増量し，最大用量は300mgとする。（通常の有効用量は1日 100mgである。）150mgまでは単回投与可能である。1日の総用量が150mgを超える場合は，2回か3回に分割投与する。 治療開始後6週以内に改善が見られなければ，本剤の投与を再検討すること。期間中は適切な治療用量が維持されていたことを確認すること。 WHOの合意声明に従い，抗うつ薬の投与はうつ病エピソードからの回復後，少なくとも6ヵ月は継続すること。 **OCD** 成人： 推奨開始用量は，初めの3-4日は1日50mgとする。有効用量に到達するまで徐々に（4-6週ごとに50mgずつ）増量し，最大用量は300mgとする。（通常の有効用量は1日100-300mgの範囲内にある。）150mgまでは単回投与可能であるが，午後の投与が望ましい。1日の総用量が150mgを超える場合は，2回か3回に分割投与する。 小児及び青年（8-17歳）： 小児（8-17歳）においては，推奨開始用量は，1日25mg

3

国名	販売名 （販売業者）	効能・効果 （承認年月）	剤型・含量	用法・用量
				を就寝時に単回投与とする。OCD に対する本剤の有効性確認する治験において，小児患者（8-17 歳）に対して本剤 50-200mg の用量範囲で調整投与された。最大の治療利益が得られるまで，忍容性を確認しながら 4-7 日ごとに 25mg ずつ増量する。 医師は小児患者への投与時には，年齢，性別を考慮すること。最大用量は 1 日 200mg を越えない事。女児においてはより低い用量で治療効果が得られる可能性がある。1 日の総用量が 50mg を超える場合は 2 回に分割投与することが望ましい。2 回の投与で同量を投与できない場合，多い方の投与は就寝時とすること。 予知治療反応が得られたら，治療をその用量で継続する。治療期間に関する問題を解決できる統計的な治験は実施されていないが，OCD は慢性的な状態のため，本剤に対して反応を示す患者において，10 週以上の治療継続は妥当である。小児における長期非盲検プラセボ対照試験から得られたデータは本剤の治療効果が長期継続することを示唆している。最低有効用量を維持する治療期間中は，用量調整は個々の患者に合わせて，注意深く行うこと。治療の必要性は定期的に再評価すること。 いくらかの臨床医は，薬物療法を伴う行動心理療法の併用を支持している。 治療開始後 10 週以内に改善が見られなければ，本剤による治療を再検討すること。期間中は適切な治療用量が維持されていたことを確認すること。
EU	Fluvoxamine 50mg & 100mg Film-Coated Tablets	うつ病（1983 年） OCD	フィルムコート錠 50mg, 100mg	うつ病： 推奨用量は 1 日 100mg とする。50mg または 100mg の用量

国名	販売名 （販売業者）	効能・効果 （承認年月）	剤型・含量	用法・用量
	（Wockhardt UK Ltd）			で投与を開始し，夕方に単回投与すること。 投与開始後 3-4 週間以内およびその後の臨床的に適切と判断される時期に用量を再検討し，必要ならば用量を調整すること。これより高い用量においては望ましくない作用高まるおそれがあるものの，推奨用量での投与を数週間にわたり継続した後も十分な反応がみられない場合には，300mg/日まで徐々に増量することが一部の患者において有効な場合がある。用量が 150mg までの場合には，単回投与が可能である（夕方に投与することが望ましい）。1 日の総用量が 150mg を超える場合には，2 回または 3 回の分けて投与することが望ましい。患者にとっての最小有効用量が維持されるように，用量調節は患者ごとに慎重に行う。 うつ病患者については，症状が確実に消失するため，6 ヵ月以上の十分な期間にわたり投与を継続すること。 フルボキサミンは通常，18 歳未満の児童及び青年のうつ病の治療に使用しないこと。 **OCD：** 推奨用量は 100～300 mg/日の範囲である。50 mg/日の用量から投与を開始すること。これより高い用量では望ましくない作用が生じる可能性が高まるおそれがあるものの、推奨用量での投与を数週間にわたり継続した後も十分な反応がみられない場合には、最大 300 mg/日まで徐々に増量することが一部の患者において有効な場合がある（5.1 項を参照のこと）。用量が 150 mg までの場合には、単回投与が可能である（夕方に投与することが望ましい）。1 日総用量が 150 mg を超える場合には、2 回または 3 回に分けて投与することが望ましい。良好な治療反応が得られたら、患

国名	販売名 （販売業者）	効能・効果 （承認年月）	剤型・含量	用法・用量
				者ごとに調節した用量で投与を継続してよい。 どの程度の期間にわたりフルボキサミンの投与を継続すべきかという点について回答を示した体系的研究はこれまで実施されていないものの、OCD は慢性疾患であることから、反応が認められた患者に対して 10 週間を超えて投与を継続することを検討するのは妥当である。患者にとっての最小有効用量が維持されるように、用量調節は患者ごとに慎重に行うこと。治療の必要性について、定期的に再評価を行うこと。一部の臨床医は、薬物療法が有効であった患者に対する行動心理療法の併用を推奨している。長期有効性（24 週間超）は、OCD においては実証されていない。 8 歳以上の児童および青年については、100 mg までの用量で 10 週間にわたり 1 日 2 回投与した場合のデータが少ない。開始用量は 25 mg/日である。有効用量に到達するまで、3～4 日に 1 回の頻度で 25 mg ずつ増量すること。児童における最大用量は、200 mg/日を超えないこと（詳細については、5.1 項を参照のこと）。 肝機能不全または腎機能不全の患者については、低用量で投与を開始するとともに、注意深く観察すること。 フルボキサミン錠は、水とともに、かみ砕かないで服用すること。

1.6　　外国における使用状況等に関する資料

1.6.2　　海外における添付文書

1.6.2.1　　米国における添付文書

Luvox® (fluvoxamine maleate) Tablets for oral administration　（原文）

Highlights Of Prescribing Information

These highlights do not include all the information needed to use Luvox® (fluvoxamine maleate) Tablets safely and effectively. See full prescribing information for Luvox® Tablets.

Luvox® (fluvoxamine maleate) Tablets for oral administration
Initial U.S. Approval: 1994

Warning: Suicidality and Antidepressants
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 and other psychiatric disorders. Luvox Tablets are not approved for use in pediatric patients except those with obsessive compulsive disorder (5.1).

----------Recent Major Changes----------

Indications and Usage, Long-Term Use (1.1)	4/2008
Dosage and Administration, Maintenance (2.6)	4/2008
Warnings and Precautions, Abnormal Bleeding (5.7, 5.9)	4/2008

----------Indications And Usage----------

LUVOX Tablets are indicated for the treatment of obsessions and compulsions in patients with obsessive compulsive disorder (OCD) (1).

----------Dosage And Administration----------

- Adults: Recommended starting dose is 50 mg at bedtime, with increases of 50 mg every 4 to 7 days as tolerated to maximum effect, not to exceed 300 mg/day Daily doses over 100mg should be divided (2.1).
- Children and adolescents (8-17 years): Recommended starting dose is 25 mg at bedtime, with increases of 25 mg every 4 to 7 days as tolerated to maximum effect, not to exceed 200 mg/day (8-11 years) or 300 mg/day (12-17 years). Daily doses over 50mg should be divided (2.2).
- Hepatically impaired: Decreased clearance may require modified dose and titration (2.3).
- Extended treatment: Adjust dose to maintain lowest effective dose; reassess patients periodically (2.6).
- Discontinuation: Gradual dose reduction is recommended (2.7, see **Warnings And Precautions** [5.8]).

----------Dosage Forms And Strengths----------

- 25 mg Tablets, 50 mg Tablets, and 100 mg Tablets (3)

----------Contraindications----------

- Coadministration of tizanidine, thioridazine, alosetron, pimozide (4)
- Use of MAOI's concomitantly with or within 14 days of treatment with Luvox Tablets (4)

----------Warnings And Precautions----------

- *Suicidality:* Monitor for clinical worsening and suicide risk (5.1).
- *Bipolar disorder:* Screen for bipolar disorder (5.1).
- *Other potentially important drug interactions.* **Benzodiazepines:** Use with caution. Coadministration with diazepam is generally not advisable (5.7). **Clozapine:** Clozapine levels may be increased and produce orthostatic hypotension or seizures (5.7). **Methadone:** Coadministration may produce opioid intoxication. Discontinuation of fluvoxamine may produce opioid withdrawal (5.7). **Mexiletine:** Monitor serum mexiletine levels (5.7). **Antipsychotics:** Rare reports of neuroleptic malignant syndrome (NMS) or NMS-like events with and without coadministration of antipsychotics. If such events occur, discontinue fluvoxamine and any antipsychotic treatment immediately and initiate supportive measures (5.7). **Ramelteon:** Should not be used in combination with fluvoxamine (5.7). **Theophylline:** Clearance decreased; reduce theophylline dose by one-third (5.7). **Warfarin:** Plasma concentrations increased and prothrombin times prolonged; monitor prothrombin time and adjust warfarin dose accordingly (5.7). **Other Drugs Affecting Hemostasis:** Increased risk of bleeding with concomitant use of nsaids, aspirin, or other drugs affecting coagulation (5.7, 5.9). **Serotonin Syndrome:** May occur with concomitant use of fluvoxamine with serotonergic drugs, including triptans, and drugs that impair serotonin metabolism. (5.7). See **Contraindications** (4).
- *Discontinuation:* Symptoms associated with discontinuation have been reported. (5.8). Abrupt discontinuation not recommended. See **Dosage And Administration** (2.7).
- *Activation of mania/hypomania* has occurred (5.10).
- *Seizures:* Avoid administering fluvoxamine in patients with unstable epilepsy; monitor patients with controlled epilepsy; discontinue treatment if seizures occur or frequency increases (5.11).
- *Hyponatremia:* May occur with SSRI's and SNRI's, including Luvox. The elderly may be at increased risk. Consider discontinuing in patients with symptomatic hyponatremia (5.12).
- *Concomitant illness:* Use caution in patients with diseases or conditions that affect hemodynamic responses or metabolism (5.13). Patients with impaired liver function may require a lower starting dose and slower titration (2.3).

---------- Adverse Reactions ----------

- Most common reactions in controlled trials with adult OCD and depression patients (incidence ≥5% and at least twice that for placebo) were *nausea, somnolence, insomnia, asthenia, nervousness, dyspepsia, abnormal ejaculation, sweating ,anorexia, tremor,* and *vomiting* (6.2). Using the above rule, the following events were also identified: *anorgasmia, decreased libido, dry mouth, rhinitis, taste perversion, and urinary frequency* in patients with OCD; and *agitation, depression, dysmenorrhea, flatulence, hyperkinesia,* and *rash* in pediatric patients with OCD.

To report Suspected Adverse Reactions, contact Jazz Pharmaceuticals, Inc., at 1-800-520-5568 phone; 1-510-595-8183 fax; jazzharma@medcomsol.com; or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/Medwatch.

---------- Drug Interactions ----------

Drug Interactions (not described in Contraindications or Warnings And Precautions) include the following:
Drugs Inhibiting or Metabolized by Cytochrome P450: Fluvoxamine inhibits several cytochrome P450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, and CYP2C19). **Carbamazepine:** Elevated carbamazepine levels and symptoms of toxicity with coadministration (7.2). **Sumatriptan:** Rare postmarketing reports of weakness, hyperreflexia, and incoordination following use of an SSRI and sumatriptan. Monitor appropriately if concomitant treatment is clinically warranted (7.2).**Tacrine:** Coadministration increased tacrine C_{max} and AUC five- and eight-fold and caused nausea, vomiting, sweating, and diarrhea (7.2). **Tricyclic Antidepressants (TCAs):** Coadministration significantly increased plasma TCA levels. Use caution; monitor plasma TCA levels; reduce TCA dose if indicated (7.2). **Tryptophan:** Severe vomiting with coadministration (7.2). **Diltiazem:** Bradycardia with coadministration (7.3). **Propranolol or metoprolol:** Reduce dose if coadministered and titrate more cautiously (7.3).

---------- Use In Specific Populations ----------

Specific populations not discussed in Dosage and Administration or Warnings and Precautions:

- Pregnancy: Consider both potential risks and benefits when treating a pregnant woman. Infants exposed to SSRI's late in pregnancy have developed various complications and may be at risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). Consider tapering during the third trimester (2.4, 8.1).
- Nursing mothers: Fluvoxamine is secreted in human breast milk (8.3).
- Pediatric: Monitor weight and growth; effects of long-term use on growth, congnitive behavioral development, and maturation have not been studied (8.4).
- Geriatric: Use of a lower starting dose may be warranted. Titrate slowly during initiation of therapy. (2.3, 8.5)
- Smokers: Smokers had a 25% increase in fluvoxamine metabolism (7.4).

See 17 For Patient Counseling Information and the FDA-Approved Medication Guide

Rev: XX/2008

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Adults
2.2 Pediatric Population (children and adolescents)
2.3 Elderly or Hepatically Impaired Patients
2.4 Pregnant Women During the Third Trimester
2.5 Switching Patients To or From a Monoamine Oxidase Inhibitor
2.6 Maintenance/Continuation Extended Treatment
2.7 Discontinuation of Treatment with LUVOX Tablets
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Clinical Worsening and Suicide Risk
5.2 Potential for Monoamine Oxidase Inhibitors Interaction
5.3 Potential Thioridazine Interaction
5.4 Potential Tizanidine Interaction
5.5 Potential Pimozide Interaction
5.6 Potential Alosetron Interaction
5.7 Other Potentially Important Drug Interactions
5.8 Discontinuation of Treatment with LUVOX Tablets
5.9 Abnormal Bleeding
5.10 Activation of Mania/Hypomania
5.11 Seizures
5.12 Hyponatremia
5.13 Use in Patients with Concomitant Illness:
5.14 Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Adverse Reactions Leading to Treatment Discontinuation
6.2 Incidence in Controlled Trials
6.3 Other Adverse Reactions in OCD Pediatric Population
6.4 Male and Female Sexual Dysfunction with SSRIs
6.5 Vital Sign Changes
6.6 Laboratory Changes
6.7 ECG Changes
6.8 Other Events Observed during Premarketing Evaluation
6.9 Postmarketing Reports
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Drugs that Inhibit or are Metabolized by Cytochrome P450
7.2 CNS Active Drugs
7.3 Other Drugs
7.4 Effects of Smoking on Fluvoxamine Metabolism
7.5 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
9.1 Controlled Substance Class
9.2 Physical and Psychological Dependence
10 OVERDOSAGE
10.1 Human Experience
10.2 Management of Overdosage
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
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adult OCD Studies
14.2 Adult OCD Maintenance Study
14.3 Pediatric OCD Study
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Clinical Worsening and Suicide Risk
17.2 Serotonin Syndrome
17.3 Interference with Cognitive or Motor Performance
17.4 Pregnancy
17.5 Nursing
17.6 Concomitant Medication
17.7 Alcohol
17.8 Allergic Reactions
17.9 FDA-Approved Medication Guide

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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 LUVOX Tablets 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. LUVOX Tablets are not approved for use in pediatric patients except for patients with obsessive compulsive disorder (OCD). (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS-Clinical Worsening and Suicide Risk** [5.1].)

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Obsessive-Compulsive Disorder

LUVOX Tablets are indicated for the treatment of obsessions and compulsions in patients with obsessive compulsive disorder (OCD), as defined in DSM-III-R or DSM-IV. The obsessions or compulsions cause marked distress, are time-consuming, or significantly interfere with social or occupational functioning.

Obsessive compulsive disorder is characterized by recurrent and persistent ideas, thoughts, impulses or images (obsessions) that are ego-dystonic and/or repetitive, purposeful, and intentional behaviors (compulsions) that are recognized by the person as excessive or unreasonable.

The efficacy of LUVOX Tablets was established in four trials in outpatients with OCD: two 10-week trials in adults, one 10-week trial in pediatric patients (ages 8-17), and one maintenance trial in adults. (See **CLINICAL STUDIES** [14].)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adults

The recommended starting dose for LUVOX Tablets in adult patients is 50 mg, administered as a single daily dose at bedtime. In the controlled clinical trials establishing the effectiveness of LUVOX Tablets in OCD, patients were titrated within a dose range of 100 to 300 mg/day. Consequently, the dose should be increased in 50 mg increments every 4 to 7 days, as tolerated, until maximum therapeutic benefit is achieved, not to exceed 300 mg per day. It is advisable that a total daily dose of more than 100 mg should be given in two divided doses. If the doses are not equal, the larger dose should be given at bedtime.

2.2 Pediatric Population (children and adolescents)

The recommended starting dose for LUVOX Tablets in pediatric populations (ages 8-17 years) is 25 mg, administered as a single daily dose at bedtime. In a controlled clinical trial establishing the effectiveness of LUVOX Tablets in OCD, pediatric patients (ages 8-17) were titrated within a dose range of 50 to 200 mg/day. Physicians should consider age and gender differences when dosing

pediatric patients. The maximum dose in children up to age 11 should not exceed 200 mg/day. Therapeutic effect in female children may be achieved with lower doses. Dose adjustment in adolescents (up to the adult maximum dose of 300 mg) may be indicated to achieve therapeutic benefit. The dose should be increased in 25 mg increments every 4 to 7 days, as tolerated, until maximum therapeutic benefit is achieved. It is advisable that a total daily dose of more then 50 mg should be given in two divided doses. If the two divided doses are not equal, the larger dose should be given at bedtime.

2.3 Elderly or Hepatically Impaired Patients

Elderly patients and those with hepatic impairment have been observed to have a decreased clearance of fluvoxamine maleate. Consequently, it may be appropriate to modify the initial dose and the subsequent dose titration for these patient groups.

2.4 Pregnant Women During the Third Trimester

Neonates exposed to LUVOX Tablets and other SSRIs or SNRIs late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding and may be at risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN).. (See **USE IN SPECIFIC POPULATIONS** [8.1].) When treating pregnant women with LUVOX Tablets during the third trimester, the physician should carefully consider the potential risks and benefits of treatment. The physician may consider tapering LUVOX Tablets in the third trimester.

2.5 Switching Patients To or From a Monoamine Oxidase Inhibitor

At least 14 days should elapse between discontinuation of an MAOI and initiation of therapy with LUVOX. Similarly, at least 14 days should be allowed after stopping LUVOX before starting an MAOI.

2.6 Maintenance/Continuation Extended Treatment

It is generally agreed that obsessive compulsive disorder requires several months or longer of sustained pharmacologic therapy. The benefit of maintaining patients with OCD on LUVOX after achieving a response for an average duration of about 4 weeks in a 10-week single-blind phase during which patients were titrated to effect was demonstrated in a controlled trial [see CLINICAL TRIALS (14.2)]. The physician who elects to use LUVOX for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

2.7 Discontinuation of Treatment with LUVOX Tablets

Symptoms associated with discontinuation of other SSRIs or SNRIs have been reported. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.8].) 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.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LUVOX Tablets are available as:

Tablets 25 mg: unscored, white, elliptical, film-coated (debossed "LT25" on one side)

Tablets 50 mg: scored, yellow, elliptical, film-coated (debossed "LT50" on one side and scored on the other)

Tablets 100 mg: scored, beige, elliptical, film-coated (debossed "LT100" on one side and scored on the other)

4 CONTRAINDICATIONS

Coadministration of tizanidine, thioridazine, alosetron, or pimozide with LUVOX Tablets is contraindicated. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.3-5.6].)

The use of MAOI's concomitantly with or within 14 days of treatment with LUVOX Tablets is contraindicated. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.2].)

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
DRUG-PLACEBO DIFFERENCES IN NUMBER OF CASES OF SUICIDALITY PER 1000 PATIENTS TREATED

Age Range	Increases Compared to Placebo
<18	14 ADDITIONAL CASES
18-24	5 ADDITIONAL CASES
Age Range	**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 the 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 — Discontinuation of Treatment with LUVOX Tablets** [5.8], for a description of the risks of discontinuation of LUVOX Tablets).

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 healthcare providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers. Prescriptions for LUVOX Tablets 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 LUVOX Tablets are not approved for use in treating bipolar depression.

5.2 Potential for Monoamine Oxidase Inhibitors Interaction

In patients receiving another serotonin reuptake inhibitor drug in combination with monoamine oxidase inhibitors (MAOI's), there have been reports of serious, sometimes fatal, reactions including hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, and mental status changes that include extreme agitation progressing to delirium and coma. These reactions have also been reported in patients who have discontinued that drug and have been started on an MAOI. Some cases presented with features resembling a serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome. Therefore, LUVOX Tablets should not be used in combination with an MAOI, or within 14 days of discontinuing treatment with an MAOI. Similarly, at least 14 days should be allowed after stopping Luvox Tablets before starting an MAOI. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** [2.5] and **CONTRAINDICATIONS** [4].)

5.3 Potential Thioridazine Interaction

The effect of fluvoxamine (25 mg b.i.d. for one week) on thioridazine steady-state concentrations was evaluated in 10 male inpatients with schizophrenia. Concentrations of thioridazine and its two active metabolites, mesoridazine and sulforidazine, increased threefold following coadministration of fluvoxamine.

Thioridazine administration produces a dose-related prolongation of the QTc interval, which is associated with serious ventricular arrhythmias, such as torsades de pointes-type arrhythmias, and sudden death. It is likely that this experience underestimates the degree of risk that might occur with higher doses of thioridazine. Moreover, the effect of fluvoxamine may be even more pronounced when it is administered at higher doses.

Therefore, fluvoxamine and thioridazine should not be coadministered. (See **CONTRAINDICATIONS** [4].)

5.4 Potential Tizanidine Interaction

Fluvoxamine is a potent inhibitor of CYP1A2 and tizanidine is a CYP1A2 substrate. The effect of fluvoxamine (100 mg daily for 4 days) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 4 mg dose of tizanidine has been studied in 10 healthy male subjects. Tizanidine C_{max} was increased approximately 12-fold (range 5-fold to 32-fold), elimination half-life was increased by almost 3-fold, and AUC increased 33-fold (range 14-fold to 103-fold). The mean maximal effect on blood pressure was a 35 mm Hg decrease in systolic blood pressure, a 20 mm Hg decrease in diastolic blood pressure, and a 4 beat/min decrease in heart rate. Drowsiness was significantly increased and performance on the psychomotor task was significantly impaired. Fluvoxamine and tizanidine should not be used together. (See **CONTRAINDICATIONS** [4].)

5.5 Potential Pimozide Interaction

Pimozide is metabolized by the cytochrome P4503A4 isoenzyme, and it has been demonstrated that ketoconazole, a potent inhibitor of CYP3A4, blocks the metabolism of this drug, resulting in increased plasma concentrations of parent drug. An increased plasma concentration of pimozide causes QT prolongation and has been associated with torsades de pointes-type ventricular tachycardia, sometimes fatal. As noted below, a substantial pharmacokinetic interaction has been observed for fluvoxamine in combination with alprazolam, a drug that is known to be metabolized by CYP3A4. Although it has not been definitively demonstrated that fluvoxamine is a potent CYP3A4 inhibitor, it is likely to be, given the substantial interaction of fluvoxamine with alprazolam. Consequently, it is recommended that fluvoxamine not be used in combination with pimozide. (See **CONTRAINDICATIONS** [4].)

5.6 Potential Alosetron Interaction

Because alosetron is metabolized by a variety of hepatic CYP drug metabolizing enzymes, inducers or inhibitors of these enzymes may change the clearance of alosetron. Fluvoxamine is a known potent inhibitor of CYP1A2 and also inhibits CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19. In a pharmacokinetic study, 40 healthy female subjects received fluvoxamine in escalating doses from 50 mg to 200 mg a day for 16 days, with coadministration of alosetron 1 mg on the last day. Fluvoxamine increased mean alosetron plasma concentration (AUC) approximately 6-fold and prolonged the half-life by approximately 3-fold. (See **CONTRAINDICATIONS [4]** and Lotronex™ (alosetron) package insert.)

5.7 Other Potentially Important Drug Interactions

Antipsychotic Drugs: Rare instances of neuroleptic malignant syndrome (NMS) or NMS-like events have been reported in association with fluvoxamine treatment when coadministered with antipsychotics. Additionally, a small number of such cases have been reported with fluvoxamine treatment in the absence of antipsychotic coadministration. These serious and sometimes fatal events can include hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, and mental status changes. As these events may result in potentially life-threatening conditions, patients receiving this combination of therapy should be monitored for the emergence of NMS-like signs and symptoms. Treatment with fluvoxamine and any concomitant antipsychotic agent should be discontinued immediately if such events occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.

Benzodiazepines: Benzodiazepines metabolized by hepatic oxidation (e.g., alprazolam, midazolam, triazolam, etc.) should be used with caution because the clearance of these drugs is likely to be reduced by fluvoxamine. The clearance of benzodiazepines metabolized by glucuronidation (e.g., lorazepam, oxazepam, temazepam) is unlikely to be affected by fluvoxamine.

Alprazolam - When fluvoxamine maleate (100 mg q.d.) and alprazolam (1 mg q.i.d.) were coadministered to steady state, plasma concentrations and other pharmacokinetic parameters (AUC, C_{max}, T½) of alprazolam were approximately twice those observed when alprazolam was administered alone; oral clearance was reduced by about 50%. The elevated plasma alprazolam concentrations resulted in decreased psychomotor performance and memory. This interaction, which has not been investigated using higher doses of fluvoxamine, may be more pronounced if a 300 mg daily dose is coadministered, particularly since fluvoxamine exhibits non-linear pharmacokinetics over the dosage range 100-300 mg. If alprazolam is coadministered with LUVOX Tablets, the initial alprazolam dosage should be at least halved and titration to the lowest effective dose is recommended. No dosage adjustment is required for LUVOX Tablets.

Diazepam - The coadministration of LUVOX Tablets and diazepam is generally not advisable. Because fluvoxamine reduces the clearance of both diazepam and its active metabolite, N-desmethyldiazepam, there is a strong likelihood of substantial accumulation of both species during chronic coadministration.

Evidence supporting the conclusion that it is inadvisable to coadminister fluvoxamine and diazepam is derived from a study in which healthy volunteers taking 150 mg/day of fluvoxamine were administered a single oral dose of 10 mg of diazepam. In these subjects (N=8), the clearance of diazepam was reduced by 65% and that of N-desmethyldiazepam to a level that was too low to measure over the course of the 2 week long study.

It is likely that this experience significantly underestimates the degree of accumulation that might occur with repeated diazepam administration. Moreover, as noted with alprazolam, the effect of fluvoxamine may even be more pronounced when it is administered at higher doses.

Accordingly, diazepam and fluvoxamine should not ordinarily be coadministered.

Clozapine - Elevated serum levels of clozapine have been reported in patients taking fluvoxamine maleate and clozapine. Since clozapine-related seizures and orthostatic hypotension appear to be dose related, the risk of these adverse events may be higher when fluvoxamine and clozapine are coadministered. Patients should be closely monitored when fluvoxamine maleate and clozapine are used concurrently.

Methadone - Significantly increased methadone (plasma level:dose) ratios have been reported when fluvoxamine maleate was administered to patients receiving maintenance methadone treatment, with symptoms of opioid intoxication in one patient. Opioid withdrawal symptoms were reported following fluvoxamine maleate discontinuation in another patient.

Mexiletine: The effect of steady-state fluvoxamine (50 mg b.i.d. for 7 days) on the single dose pharmacokinetics of mexiletine (200 mg) was evaluated in 6 healthy Japanese males. The clearance of mexiletine was reduced by 38% following coadministration with fluvoxamine compared to mexiletine alone. If fluvoxamine and mexiletine are coadministered, serum mexiletine levels should be monitored.

Ramelteon: When fluvoxamine 100 mg twice daily was administered for 3 days prior to single-dose coadministration of ramelteon 16 mg and fluvoxamine, the AUC for ramelteon increased approximately 190-fold and the C_{max} increased approximately 70-fold compared to ramelteon administered alone. Ramelteon should not be used in combination with fluvoxamine.

Theophylline: The effect of steady-state fluvoxamine (50 mg bid) on the pharmacokinetics of a single dose of theophylline (375 mg as 442 mg aminophylline) was evaluated in 12 healthy non-smoking, male volunteers. The clearance of theophylline was decreased approximately 3-fold. Therefore, if theophylline is coadministered with fluvoxamine maleate, its dose should be reduced to one-third of the usual daily maintenance dose and plasma concentrations of theophylline should be monitored. No dosage adjustment is required for LUVOX Tablets.

Serotonergic Drugs: The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome may occur with fluvoxamine treatment, particularly with concomitant use of serotonergic drugs (including triptans) and with drugs that impair metabolism of serotonin (including MAOIs). Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea).

The concomitant use of fluvoxamine with MAOIs intended to treat depression is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS** [4] and **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.2]).

If concomitant treatment of fluvoxamine with a 5-hydroxytryptamine receptor agonist (triptan) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases (see **DRUG INTERACTIONS — Serotonergic Drugs** [7.2]).

The concomitant use of fluvoxamine with serotonin precursors (such as tryptophan) is not recommended (see **DRUG INTERACTIONS — Serotonergic Drugs** [7.2]).

The concomitant use of fluvoxamine with other SSRI's or SNRI's is not recommended.

Warfarin and Other Drugs That Interfere With Hemostasis (NSAIDs, Aspirin, etc.): Serotonin release by platelets plays an important role in hemostasis. Epidemiological studies of the case-control and cohort design have demonstrated an association between use of psychotropic drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of upper gastrointestinal bleeding. These studies have also shown that concurrent use of an NSAID or aspirin may potentiate this risk of bleeding. Thus, patients should be cautioned about the use of such drugs concurrently with fluvoxamine (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Abnormal Bleeding** [5.9]).

Warfarin - When fluvoxamine maleate (50 mg t.i.d.) was administered concomitantly with warfarin for two weeks, warfarin plasma concentrations increased by 98% and prothrombin times were prolonged. Thus patients receiving oral anticoagulants and LUVOX Tablets should have their prothrombin time monitored and their anticoagulant dose adjusted accordingly. No dosage adjustment is required for LUVOX Tablets.

5.8 Discontinuation of Treatment with LUVOX Tablets

During marketing of LUVOX Tablets 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 LUVOX Tablets. 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** [2.7].)

5.9 Abnormal Bleeding

SSRI's and SNRI's, including Luvox Tablets, may increase the risk of bleeding events. Concomitant use of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, warfarin, and other anticoagulants may add to this 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 SSRI's and SNRI's 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 Luvox Tablets and NSAID's, aspirin, or other drugs that affect coagulation [see section 5.7].

5.10 Activation of Mania/Hypomania

During premarketing studies involving primarily depressed patients, hypomania or mania occurred in approximately 1% of patients treated with fluvoxamine. In a ten week pediatric OCD study, 2 out of 57 patients (4%) treated with fluvoxamine experienced manic reactions, compared to none of 63 placebo patients. Activation of mania/hypomania has also been reported in a small proportion of patients with major affective disorder who were treated with other marketed

antidepressants. As with all antidepressants, LUVOX Tablets should be used cautiously in patients with a history of mania.

5.11 Seizures

During premarketing studies, seizures were reported in 0.2% of fluvoxamine-treated patients. Caution is recommended when the drug is administered to patients with a history of convulsive disorders. Fluvoxamine should be avoided in patients with unstable epilepsy and patients with controlled epilepsy should be carefully monitored. Treatment with fluvoxamine should be discontinued if seizures occur or if seizure frequency increases.

5.12 Hyponatremia

Hyponatremia may occur as a result of treatment with SSRIs and SNRIs, including Luvox Tablets. In many cases, this hyponatremia appears to be the result of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH). 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 (see **USE IN SPECIFIC POPULATION, Geriatric Use** [8.5]). Also, patients taking diuretics or who are otherwise volume depleted may be at greater risk. Discontinuation of Luvox Tablets 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.

5.13 Use in Patients with Concomitant Illness

Closely monitored clinical experience with LUVOX Tablets in patients with concomitant systemic illness is limited. Caution is advised in administering LUVOX Tablets to patients with diseases or conditions that could affect hemodynamic responses or metabolism.

LUVOX Tablets have not been evaluated or used to any appreciable extent in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were systematically excluded from many clinical studies during the product's premarketing testing. Evaluation of the electrocardiograms for patients with depression or OCD who participated in premarketing studies revealed no differences between fluvoxamine and placebo in the emergence of clinically important ECG changes.

Patients with Hepatic Impairment - In patients with liver dysfunction, fluvoxamine clearance was decreased by approximately 30%. Patients with liver dysfunction should begin with a low dose of LUVOX Tablets and increase it slowly with careful monitoring.

5.14 Laboratory Tests

There are no specific laboratory tests recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions Leading to Treatment Discontinuation

Of the 1087 OCD and depressed patients treated with fluvoxamine maleate in controlled clinical trials in North America, 22% discontinued due to an adverse reaction. Adverse reactions that led to discontinuation in at least 2% of fluvoxamine maleate-treated patients in these trials

were: nausea (9%), insomnia (4%), somnolence (4%), headache (3%), and asthenia, vomiting, nervousness, agitation, and dizziness (2% each).

6.2 Incidence in Controlled Trials

Commonly Observed Adverse Reactions in Controlled Clinical Trials: LUVOX Tablets have been studied in 10-week short-term controlled trials of OCD (N=320) and depression (N=1350). In general, adverse reaction rates were similar in the two data sets as well as in the pediatric OCD study. The most commonly observed adverse reactions associated with the use of LUVOX Tablets and likely to be drug-related (incidence of 5% or greater and at least twice that for placebo) derived from Table 2 were: *nausea, somnolence, insomnia, asthenia, nervousness, dyspepsia, abnormal ejaculation, sweating ,anorexia, tremor,* and *vomiting.* In a pool of two studies involving only patients with OCD, the following additional reactions were identified using the above rule: *anorgasmia, decreased libido, dry mouth, rhinitis, taste perversion,* and *urinary frequency.* In a study of pediatric patients with OCD, the following additional reactions were identified using the above rule: *agitation, depression, dysmenorrhea, flatulence, hyperkinesia,* and *rash.*

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 1%: Table 2 enumerates adverse reactions that occurred in adults at a frequency of 1% or more, and were more frequent than in the placebo group, among patients treated with LUVOX Tablets in two short-term placebo controlled OCD trials (10 week) and depression trials (6 week) in which patients were dosed in a range of generally 100 to 300 mg/day. This table shows the percentage of patients in each group who had at least one occurrence of a reaction at some time during their treatment. Reported adverse reactions were classified using a standard COSTART-based Dictionary terminology.

The prescriber should be aware that these figures cannot be used to predict the incidence of side effects in the course of usual medical practice where patient characteristics and other factors may differ from those that prevailed in the clinical trials. Similarly, the cited frequencies cannot be compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatments, uses, and investigators. The cited figures, however, do provide the prescribing physician with some basis for estimating the relative contribution of drug and non-drug factors to the side-effect incidence rate in the population studied.

TABLE 2
TREATMENT-EMERGENT ADVERSE REACTION INCIDENCE RATES BY BODY SYSTEM IN ADULT OCD AND DEPRESSION POPULATIONS COMBINED[1]

	Percentage of Patients Reporting Reaction	
BODY SYSTEM/ ADVERSE REACTION	**FLUVOXAMINE N=892**	**PLACEBO N=778**
BODY AS WHOLE		
Headache	22	20
Asthenia	14	6
Flu Syndrome	3	2
Chills	2	1
CARDIOVASCULAR		
Palpitations	3	2
DIGESTIVE SYSTEM		

	Percentage of Patients Reporting Reaction	
BODY SYSTEM/ ADVERSE REACTION	**FLUVOXAMINE N=892**	**PLACEBO N=778**
Nausea	40	14
Diarrhea	11	7
Constipation	10	8
Dyspepsia	10	5
Anorexia	6	2
Vomiting	5	2
Flatulence	4	3
Tooth Disorder[2]	3	1
Dysphagia	2	1
NERVOUS SYSTEM		
Somnolence	22	8
Insomnia	21	10
Dry Mouth	14	10
Nervousness	12	5
Dizziness	11	6
Tremor	5	1
Anxiety	5	3
Vasodilatation[3]	3	1
Hypertonia	2	1
Agitation	2	1
Decreased Libido	2	1
Depression	2	1
CNS Stimulation	2	1
RESPIRATORY SYSTEM		
Upper Respiratory Infection	9	5
Dyspnea	2	1
Yawn	2	0
SKIN		
Sweating	7	3
SPECIAL SENSES		
Taste Perversion	3	1
Amblyopia[4]	3	2
UROGENITAL		
Abnormal Ejaculation[5,6]	8	1
Urinary Frequency	3	2
Impotence[6]	2	1
Anorgasmia	2	0
Urinary Retention	1	0

[1] Reactions for which fluvoxamine maleate incidence was equal to or less than placebo are not listed in the table above.

[2] Includes "toothache," "tooth extraction and abscess," and "caries."
[3] Mostly feeling warm, hot, or flushed.
[4] Mostly "blurred vision."
[5] Mostly "delayed ejaculation."
[6] Incidence based on number of male patients.

Adverse Reactions in OCD Placebo Controlled Studies Which are Markedly Different (defined as at least a two-fold difference) in Rate from the Pooled Reaction Rates in OCD and Depression Placebo Controlled Studies: The reactions in OCD studies with a two-fold decrease in rate compared to reaction rates in OCD and depression studies were dysphagia and amblyopia (mostly blurred vision). Additionally, there was an approximate 25% decrease in nausea.

The reactions in OCD studies with a two-fold increase in rate compared to reaction rates in OCD and depression studies were: *asthenia, abnormal ejaculation (mostly delayed ejaculation), anxiety, rhinitis, anorgasmia (in males), depression, libido decreased, pharyngitis, agitation, impotence, myoclonus/twitch, thirst, weight loss, leg cramps, myalgia,* and *urinary retention.* These reactions are listed in order of decreasing rates in the OCD trials.

6.3 Other Adverse Reactions in OCD Pediatric Population

In pediatric patients (N=57) treated with LUVOX Tablets, the overall profile of adverse reactions was generally similar to that seen in adult studies, as shown in Table 2. However, the following adverse reactions, not appearing in Table 2, were reported in two or more of the pediatric patients and were more frequent with LUVOX Tablets than with placebo: cough increase, dysmenorrhea, ecchymosis, emotional lability, epistaxis, hyperkinesia, manic reaction, rash, sinusitis, and weight decrease.

6.4 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 and with aging, they may also be a consequence of pharmacologic treatment. In particular, some evidence suggests that selective serotonin reuptake inhibitors (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 3 displays the incidence of sexual side effects reported by at least 2% of patients taking LUVOX Tablets in placebo-controlled trials in depression and OCD.

TABLE 3
PERCENTAGE OF PATIENTS REPORTING SEXUAL ADVERSE REACTIONS IN ADULT PLACEBO-CONTROLLED TRIALS IN OCD AND DEPRESSION

	LUVOX Tablets N=892	**Placebo N=778**
Abnormal Ejaculation*	8%	1%
Impotence*	2%	1%
Decreased Libido	2%	1%

Anorgasmia	2%	0%

* Based on the number of male patients.

There are no adequate and well-controlled studies examining sexual dysfunction with fluvoxamine treatment.

Fluvoxamine treatment has been associated with several cases of priapism. In those cases with a known outcome, patients recovered without sequelae and upon discontinuation of fluvoxamine.

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.

6.5 Vital Sign Changes

Comparisons of fluvoxamine maleate and placebo groups in separate pools of short-term OCD and depression trials on (1) median change from baseline on various vital signs variables and on (2) incidence of patients meeting criteria for potentially important changes from baseline on various vital signs variables revealed no important differences between fluvoxamine maleate and placebo.

6.6 Laboratory Changes

Comparisons of fluvoxamine maleate and placebo groups in separate pools of short-term OCD and depression trials on (1) median change from baseline on various serum chemistry, hematology, and urinalysis variables and on (2) incidence of patients meeting criteria for potentially important changes from baseline on various serum chemistry, hematology, and urinalysis variables revealed no important differences between fluvoxamine maleate and placebo.

6.7 ECG Changes

Comparisons of fluvoxamine maleate and placebo groups in separate pools of short-term OCD and depression trials on (1) mean change from baseline on various ECG variables and on (2) incidence of patients meeting criteria for potentially important changes from baseline on various ECG variables revealed no important differences between fluvoxamine maleate and placebo.

6.8 Other Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of LUVOX Tablets

During premarketing clinical trials conducted in North America and Europe, multiple doses of fluvoxamine maleate were administered for a combined total of 2737 patient exposures in patients suffering OCD or Major Depressive Disorder. Untoward reactions associated with this exposure were recorded by clinical investigators using descriptive terminology of their own choosing. Consequently, it is not possible to provide a meaningful estimate of the proportion of individuals experiencing adverse reactions without first grouping similar types of untoward reactions into a limited (i.e., reduced) number of standard reaction categories.

In the tabulations which follow, a standard COSTART-based Dictionary terminology has been used to classify reported adverse reactions. If the COSTART term for a reaction was so general as to be uninformative, it was replaced with a more informative term. The frequencies presented, therefore, represent the proportion of the 2737 patient exposures to multiple doses of fluvoxamine maleate who experienced a reaction of the type cited on at least one occasion while receiving fluvoxamine maleate. All reported reactions are included in the list below, with the following exceptions: 1) those reactions already listed in Table 2, which tabulates incidence rates of common adverse experiences in placebo-controlled OCD and depression clinical trials, are excluded; 2) those reactions for which a drug cause was not considered likely are omitted; 3) reactions for which the COSTART term was too vague to be clinically meaningful and could not be replaced with a more

informative term; and 4) reactions which were reported in only one patient and judged to not be potentially serious are not included. It is important to emphasize that, although the reactions reported did occur during treatment with fluvoxamine maleate, a causal relationship to fluvoxamine maleate has not been established.

Reactions are further classified within body system categories and enumerated in order of decreasing frequency using the following definitions: frequent adverse reactions are defined as those occurring on one or more occasions in at least 1/100 patients; infrequent adverse reactions are those occurring between 1/100 and 1/1000 patients; and rare adverse reactions are those occurring in less than 1/1000 patients.

Body as a Whole – *Frequent:* malaise; *Infrequent:* photosensivity reaction and suicide attempt.

Cardiovascular System – *Frequent:* syncope.

Digestive System – *Infrequent:* gastrointestinal hemorrhage and melena; *Rare:* hematemesis.

Hemic and Lymphatic Systems – *Infrequent:* anemia and ecchymosis; *Rare:* purpura.

Metabolic and Nutritional Systems – *Frequent:* weight gain and weight loss.

Nervous System – *Frequent:* hyperkinesia, manic reaction, and myoclonus; *Infrequent:* abnormal dreams, akathisia, convulsion, dyskinesia, dystonia, euphoria, extrapyramidal syndrome, and twitching; *Rare:* withdrawal syndrome.

Respiratory System – *Infrequent:* epistaxis. *Rare:* hemoptysis and laryngismus.

Skin – *Infrequent:* urticaria.

Urogenital System* – *Infrequent:* hematuria, menorrhagia, and vaginal hemorrhage; *Rare:* hematospermia.

* Based on the number of males or females, as appropriate.

6.9 Postmarketing Reports

Voluntary reports of adverse reactions in patients taking LUVOX Tablets that have been received since market introduction and are of unknown causal relationship to LUVOX Tablets use include: acute renal failure, agranulocytosis, amenorrhea, anaphylactic reaction, angioedema, aplastic anemia, bullous eruption, Henoch-Schoenlein purpura, hepatitis, ileus, pancreatitis, porphyria, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, vasculitis, and ventricular tachycardia (including torsades de pointes).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential Interactions with Drugs that Inhibit or are Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes

Multiple hepatic cytochrome P450 isoenzymes are involved in the oxidative biotransformation of a large number of structurally different drugs and endogenous compounds. The available knowledge concerning the relationship of fluvoxamine and the cytochrome P450 isoenzyme system has been obtained mostly from pharmacokinetic interaction studies conducted in healthy volunteers,

but some preliminary *in vitro* data are also available. Based on a finding of substantial interactions of fluvoxamine with certain of these drugs (see later parts of this section and also **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5].) and limited *in vitro* data for CYP3A4, it appears that fluvoxamine inhibits several cytochrome P450 isoenzymes that are known to be involved in the metabolism of other drugs such as: CYP1A2 (e.g., warfarin, theophylline, propranolol, tizanidine), CYP2C9 (e.g., warfarin), CYP3A4 (e.g., alprazolam), and CYP2C19 (e.g., omeprazole).

In vitro data suggest that fluvoxamine is a relatively weak inhibitor of CYP2D6.

Approximately 7% of the normal population has a genetic code that leads to reduced levels of activity of CYP2D6. Such individuals have been referred to as "poor metabolizers" (PM) of drugs such as debrisoquin, dextromethorphan, and tricyclic antidepressants. While none of the drugs studied for drug interactions significantly affected the pharmacokinetics of fluvoxamine, an *in vivo* study of fluvoxamine single-dose pharmacokinetics in 13 PM subjects demonstrated altered pharmacokinetic properties compared to 16 "extensive metabolizers" (EM): mean C_{max}, AUC, and half-life were increased by 52%, 200%, and 62%, respectively, in the PM compared to the EM group. This suggests that fluvoxamine is metabolized, at least in part, by CYP2D6. Caution is indicated in patients known to have reduced levels of CYP2D6 activity and those receiving concomitant drugs known to inhibit this cytochrome P450 isoenzyme (e.g., quinidine).

The metabolism of fluvoxamine has not been fully characterized and the effects of potent cytochrome P450 isoenzyme inhibition, such as the ketoconazole inhibition of CYP3A4, on fluvoxamine metabolism have not been studied.

A clinically significant fluvoxamine interaction is possible with drugs having a narrow therapeutic ratio such as pimozide, warfarin, theophylline, certain benzodiazepines, omeprazole and phenytoin. If LUVOX Tablets are to be administered together with a drug that is eliminated via oxidative metabolism and has a narrow therapeutic window, plasma levels and/or pharmacodynamic effects of the latter drug should be monitored closely, at least until steady-state conditions are reached. (See **CONTRAINDICATIONS** [4] and **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5].)

7.2 CNS Active Drugs

Antipsychotics: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Benzodiazepines: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Alprazolam: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Diazepam: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Lorazepam: A study of multiple doses of fluvoxamine maleate (50 mg b.i.d.) in healthy male volunteers (N=12) and a single dose of lorazepam (4 mg single dose) indicated no significant pharmacokinetic interaction. On average, both lorazepam alone and lorazepam with fluvoxamine produced substantial decrements in cognitive functioning; however, the coadministration of fluvoxamine and lorazepam did not produce larger mean decrements compared to lorazepam alone.

Alcohol: Studies involving single 40 g doses of ethanol (oral administration in one study and intravenous in the other) and multiple dosing with fluvoxamine maleate (50 mg b.i.d.) revealed no effect of either drug on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of the other. As with other psychotropic medications, patients should be advised to avoid alcohol while taking LUVOX Tablets.

Carbamazepine: Elevated carbamazepine levels and symptoms of toxicity have been reported with the coadministration of fluvoxamine maleate and carbamazepine.

Clozapine: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Lithium: As with other serotonergic drugs, lithium may enhance the serotonergic effects of fluvoxamine and, therefore, the combination should be used with caution. Seizures have been reported with the coadministration of fluvoxamine maleate and lithium.

Methadone: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Monoamine Oxidase Inhibitors: See **CONTRAINDICATIONS (4)** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3).**

Pimozide: See **CONTRAINDICATIONS (4)** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.5).**

Ramelteon: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Serotonergic Drugs: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.7]).**

Tacrine: In a study of 13 healthy, male volunteers, a single 40 mg dose of tacrine added to fluvoxamine 100 mg/day administered at steady-state was associated with five- and eight-fold increases in tacrine C_{max} and AUC, respectively, compared to the administration of tacrine alone. Five subjects experienced nausea, vomiting, sweating, and diarrhea following coadministration, consistent with the cholinergic effects of tacrine.

Thioridazine: See **CONTRAINDICATIONS (4)** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3).**

Tizanidine: See **CONTRAINDICATIONS (4)** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.4).**

Tricyclic Antidepressants (TCAs): Significantly increased plasma TCA levels have been reported with the coadministration of fluvoxamine maleate and amitriptyline, clomipramine or imipramine. Caution is indicated with the coadministration of LUVOX Tablets and TCAs; plasma TCA concentrations may need to be monitored, and the dose of TCA may need to be reduced.

Triptans: There have been rare postmarketing reports of serotonin syndrome with use of an SSRI and a triptan. If concomitant treatment of fluvoxamine with a triptan is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.7]**).

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

Tryptophan: Tryptophan may enhance the serotonergic effects of fluvoxamine, and the combination should, therefore, be used with caution. Severe vomiting has been reported with the

coadministration of fluvoxamine maleate and tryptophan (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.7]**).

7.3 Other Drugs

Alosetron: See **CONTRAINDICATIONS [4], WARNINGS AND PRECAUTIONS [5.6]**, and Lotronex™ (alosetron) package insert.

Digoxin: Administration of fluvoxamine maleate 100 mg daily for 18 days (N=8) did not significantly affect the pharmacokinetics of a 1.25 mg single intravenous dose of digoxin.

Diltiazem: Bradycardia has been reported with the coadministration of fluvoxamine maleate and diltiazem.

Mexiletine: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Propranolol and Other Beta-Blockers: Coadministration of fluvoxamine maleate 100 mg per day and propranolol 160 mg per day in normal volunteers resulted in a mean five-fold increase (range 2 to 17) in minimum propranolol plasma concentrations. In this study, there was a slight potentiation of the propranolol-induced reduction in heart rate and reduction in the exercise diastolic pressure.

One case of bradycardia and hypotension and a second case of orthostatic hypotension have been reported with the coadministration of fluvoxamine maleate and metoprolol.

If propranolol or metoprolol is coadministered with LUVOX Tablets, a reduction in the initial beta-blocker dose and more cautious dose titration are recommended. No dosage adjustment is required for LUVOX Tablets.

Coadministration of fluvoxamine maleate 100 mg per day with atenolol 100 mg per day (N=6) did not affect the plasma concentrations of atenolol. Unlike propranolol and metoprolol which undergo hepatic metabolism, atenolol is eliminated primarily by renal excretion.

Theophylline: See **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7).**

Warfarin and Other Drugs That Interfere With Hemostasis (NSAIDs, Aspirin, etc.): See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.7 and 5.9]).

7.4 Effects of Smoking on Fluvoxamine Metabolism

Smokers had a 25% increase in the metabolism of fluvoxamine compared to nonsmokers.

7.5 Electroconvulsive Therapy (ECT)

There are no clinical studies establishing the benefits or risks of combined use of ECT and fluvoxamine maleate.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects – Pregnancy Category C: When pregnant rats were given oral doses of fluvoxamine (60, 120, or 240 mg/kg) throughout the period of organogenesis, developmental toxicity in the form of increased embryofetal death and increased incidences of fetal eye abnormalities (folded retinas) was observed at doses of 120 mg/kg or greater. Decreased fetal body

weight was seen at the high dose. The no effect dose for developmental toxicity in this study was 60 mg/kg (approximately 2 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

In a study in which pregnant rabbits were administered doses of up to 40 mg/kg (approximately 2 times the MRHD on a mg/m^2 basis) during organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were observed.

In other reproduction studies in which female rats were dosed orally during pregnancy and lactation (5, 20, 80, or 160 mg/kg), increased pup mortality at birth was seen at doses of 80 mg/kg or greater and decreases in pup body weight and survival were observed at all doses (low effect dose approximately 0.1 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

Nonteratogenic Effects: Neonates exposed to fluvoxamine maleate 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. These findings are based on postmarketing reports. 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 or 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** [5.7]).

Infants exposed to SSRIs in late pregnancy may have an increased risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). PPHN is associated with substantial neonatal morbidity and mortality. In a case-control study of 377 women whose infants were born with PPHN and 836 women whose infants were born healthy, the risk for developing PPHN was approximately six-fold higher for infants exposed to SSRIs after the 20th week of gestation compared to infants who had not been exposed to antidepressants during pregnancy. PPHN occurs in 1-2 per 1000 live births in the general population.

When treating a pregnant woman with fluvoxamine maleate during the third trimester, the physician should carefully consider both the potential risks and benefits of treatment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** [2.4]). Physicians should note that in a prospective longitudinal study of 201 women with a history of major depression who were euthymic at the beginning of pregnancy, women who discontinued antidepressant medication during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressant medication.

8.2 Labor And Delivery

The effect of fluvoxamine on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

As for many other drugs, fluvoxamine is secreted in human breast milk. The decision of whether to discontinue nursing or to discontinue the drug should take into account the potential for serious adverse effects from exposure to fluvoxamine in the nursing infant as well as the potential benefits of LUVOX (fluvoxamine maleate) Tablets therapy to the mother.

8.4 Pediatric Use

The efficacy of fluvoxamine maleate for the treatment of obsessive compulsive disorder was demonstrated in a 10-week multicenter placebo controlled study with 120 outpatients ages 8-17. In addition, 99 of these outpatients continued open-label fluvoxamine maleate treatment for up to

another one to three years, equivalent to 94 patient years. The adverse event profile observed in that study was generally similar to that observed in adult studies with fluvoxamine. (See **ADVERSE REACTIONS** [6.3] and **DOSAGE AND ADMINISTRATION** [2.2].)

Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of fluvoxamine as well as other SSRIs. Consequently, regular monitoring of weight and growth is recommended if treatment of a child with an SSRI is to be continued long term.

The risks, if any, that may be associated with fluvoxamine's extended use in children and adolescents with OCD have not been systematically assessed. The prescriber should be mindful that the evidence relied upon to conclude that fluvoxamine is safe for use in children and adolescents derives from relatively short term clinical studies and from extrapolation of experience gained with adult patients. In particular, there are no studies that directly evaluate the effects of long term fluvoxamine use on the growth, cognitive behavioral development, and maturation of children and adolescents. Although there is no affirmative finding to suggest that fluvoxamine possesses a capacity to adversely affect growth, development or maturation, the absence of such findings is not compelling evidence of the absence of the potential of fluvoxamine to have adverse effects in chronic use (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS – Clinical Worsening and Suicide Risk** [5.1]).

Safety and effectiveness in the pediatric population other than pediatric patients with OCD have not been established. (See **BOXED WARNING** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS – Clinical Worsening and Suicide Risk** [5.1].) Anyone considering the use of LUVOX Tablets in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.

8.5 Geriatric Use

Approximately 230 patients participating in controlled premarketing studies with LUVOX Tablets were 65 years of age or over. No overall differences in safety were observed between these patients and younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in response between the elderly and younger patients. However, SSRIs and SNRIs, including LUVOX Tablets, have been associated with several cases of clinically significant hyponatremia in elderly patients, who may be at greater risk for this adverse event (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.12]). Furthermore, the clearance of fluvoxamine is decreased by about 50% in elderly compared to younger patients (see **CLINICAL PHARMACOLOGY – Elderly** [12.3]), and greater sensitivity of some older individuals also cannot be ruled out. Consequently, a lower starting dose should be considered in elderly patients and LUVOX Tablets should be slowly titrated during initiation of therapy.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance Class

LUVOX Tablets are not a controlled substance.

9.2 Physical and Psychological Dependence

The potential for abuse, tolerance and physical dependence with fluvoxamine maleate has been studied in a nonhuman primate model. No evidence of dependency phenomena was found. The discontinuation effects of LUVOX Tablets were not systematically evaluated in controlled clinical trials. LUVOX Tablets were not systematically studied in clinical trials for potential for abuse, but there was no indication of drug-seeking behavior in clinical trials. It should be noted, however, that patients at risk for drug dependency were systematically excluded from investigational studies of fluvoxamine maleate. Generally, it is not possible to predict on the basis of preclinical or

premarketing clinical experience the extent to which a CNS active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, physicians should carefully evaluate patients for a history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of fluvoxamine maleate misuse or abuse (i.e., development of tolerance, incrementation of dose, drug-seeking behavior).

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

Worldwide exposure to fluvoxamine includes over 45,000 patients treated in clinical trials and an estimated exposure of 50,000,000 patients treated during worldwide marketing experience (end of 2005). Of the 539 cases of deliberate or accidental overdose involving fluvoxamine reported from this population, there were 55 deaths. Of these, 9 were in patients thought to be taking fluvoxamine alone and the remaining 46 were in patients taking fluvoxamine along with other drugs. Among non-fatal overdose cases, 404 patients recovered completely. Five patients experienced adverse sequelae of overdosage, to include persistent mydriasis, unsteady gait, hypoxic encephalopathy, kidney complications (from trauma associated with overdose), bowel infarction requiring a hemicolectomy, and vegetative state. In 13 patients, the outcome was provided as abating at the time of reporting. In the remaining 62 patients, the outcome was unknown. The largest known ingestion of fluvoxamine involved 12,000 mg (equivalent to 2 to 3 months' dosage). The patient fully recovered. However, ingestions as low as 1,400 mg have been associated with lethal outcome, indicating considerable prognostic variability.

Commonly (≥5%) observed adverse events associated with fluvoxamine maleate overdose include gastrointestinal complaints (nausea, vomiting and diarrhea), coma, hypokalemia, hypotension, respiratory difficulties, somnolence, and tachycardia. Other notable signs and symptoms seen with fluvoxamine maleate overdose (single or multiple drugs) include bradycardia, ECG abnormalities (such as heart arrest, QT interval prolongation, first degree atrioventricular block, bundle branch block, and junctional rhythm), convulsions, dizziness, liver function disturbances, tremor, and increased reflexes.

10.2 Management of Overdosage

Treatment should consist of those general measures employed in the management of overdosage with any antidepressant.

Ensure an adequate airway, oxygenation, and ventilation. Monitor cardiac rhythm and vital signs. General supportive and symptomatic measures are also recommended. Induction of emesis is not recommended. Gastric lavage with a large-bore orogastric tube with appropriate airway protection, if needed, may be indicated if performed soon after ingestion, or in symptomatic patients.

Activated charcoal should be administered. Due to the large volume of distribution of this drug, forced diuresis, dialysis, hemoperfusion and exchange transfusion are unlikely to be of benefit. No specific antidotes for fluvoxamine are known.

A specific caution involves patients taking, or recently having taken, fluvoxamine who might ingest excessive quantities of a tricyclic antidepressant. In such a case, accumulation of the parent tricyclic and/or an active metabolite may increase the possibility of clinically significant sequelae and extend the time needed for close medical observation. (See **DRUG INTERACTIONS** [7.2].)

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

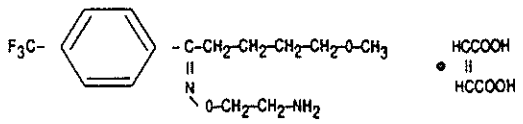
any overdose. Telephone numbers for certified poison control centers are listed in the *Physicians' Desk Reference* (PDR).

11 DESCRIPTION

Fluvoxamine maleate is a selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitor (SSRI) belonging to the chemical series, the 2-aminoethyl oxime ethers of aralkylketones.

It is chemically designated as 5-methoxy-4'-(trifluoromethyl)valerophenone-(E)-O-(2-aminoethyl)oxime maleate (1:1) and has the empirical formula $C_{15}H_{21}O_2N_2F_3 \bullet C_4H_4O_4$. Its molecular weight is 434.41.

The structural formu



Fluvoxamine maleate is a white to off white, odorless, crystalline powder which is sparingly soluble in water, freely soluble in ethanol and chloroform and practically insoluble in diethyl ether.

LUVOX (fluvoxamine maleate) Tablets are available in 25 mg, 50 mg and 100 mg strengths for oral administration. In addition to the active ingredient, fluvoxamine maleate, each tablet contains the following inactive ingredients: carnauba wax, hydroxypropyl methylcellulose, mannitol, polyethylene glycol, polysorbate 80, pregelatinized starch (potato), silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, starch (corn), and titanium dioxide. The 50 mg and 100 mg tablets also contain synthetic iron oxides.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of fluvoxamine maleate in obsessive compulsive disorder is presumed to be linked to its specific serotonin reuptake inhibition in brain neurons. Fluvoxamine has been shown to be a potent inhibitor of the serotonin reuptake transporter in preclinical studies, both *in vitro* and *in vivo*.

12.2 Pharmacodynamics

In *in vitro* studies, fluvoxamine maleate had no significant affinity for histaminergic, alpha or beta adrenergic, muscarinic, or dopaminergic receptors. Antagonism of some of these receptors is thought to be associated with various sedative, cardiovascular, anticholinergic, and extrapyramidal effects of some psychotropic drugs.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption: The absolute bioavailability of fluvoxamine maleate is 53%. Oral bioavailability is not significantly affected by food.

In a dose proportionality study involving fluvoxamine maleate at 100, 200 and 300 mg/day for 10 consecutive days in 30 normal volunteers, steady state was achieved after about a week of dosing. Maximum plasma concentrations at steady state occurred within 3-8 hours of dosing and reached concentrations averaging 88, 283 and 546 ng/mL, respectively. Thus, fluvoxamine had nonlinear pharmacokinetics over this dose range, i.e., higher doses of fluvoxamine maleate produced disproportionately higher concentrations than predicted from the lower dose.

Distribution: The mean apparent volume of distribution for fluvoxamine is approximately 25 L/kg, suggesting extensive tissue distribution.

Approximately 80% of fluvoxamine is bound to plasma protein, mostly albumin, over a concentration range of 20 to 2000 ng/mL.

Metabolism: Fluvoxamine maleate is extensively metabolized by the liver; the main metabolic routes are oxidative demethylation and deamination. Nine metabolites were identified following a 5 mg radiolabelled dose of fluvoxamine maleate, constituting approximately 85% of the urinary excretion products of fluvoxamine. The main human metabolite was fluvoxamine acid which, together with its N-acetylated analog, accounted for about 60% of the urinary excretion products. A third metabolite, fluvoxethanol, formed by oxidative deamination, accounted for about 10%. Fluvoxamine acid and fluvoxethanol were tested in an *in vitro* assay of serotonin and norepinephrine reuptake inhibition in rats; they were inactive except for a weak effect of the former metabolite on inhibition of serotonin uptake (1-2 orders of magnitude less potent than the parent compound). Approximately 2% of fluvoxamine was excreted in urine unchanged. (See **DRUG INTERACTIONS** [7].)

Elimination: Following a ^{14}C-labelled oral dose of fluvoxamine maleate (5 mg), an average of 94% of drug-related products was recovered in the urine within 71 hours.

The mean plasma half-life of fluvoxamine at steady state after multiple oral doses of 100 mg/day in healthy, young volunteers was 15.6 hours.

Elderly Subjects: In a study of LUVOX Tablets at 50 and 100 mg comparing elderly (ages 66-73) and young subjects (ages 19-35), mean maximum plasma concentrations in the elderly were 40% higher. The multiple dose elimination half-life of fluvoxamine was 17.4 and 25.9 hours in the elderly compared to 13.6 and 15.6 hours in the young subjects at steady state for 50 and 100 mg doses, respectively. In elderly patients, the clearance of fluvoxamine was reduced by about 50% and, therefore, LUVOX Tablets should be slowly titrated during initiation of therapy. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** [2.3].)

Pediatric Subjects: The multiple-dose pharmacokinetics of fluvoxamine were determined in male and female children (ages 6-11) and adolescents (ages 12-17). Steady-state plasma fluvoxamine concentrations were 2-3 fold higher in children than in adolescents. AUC and C_{max} in children were 1.5- to 2.7-fold higher than that in adolescents. (See Table 4.) As in adults, both children and adolescents exhibited nonlinear multiple-dose pharmacokinetics. Female children showed significantly higher AUC (0-12) and C_{max} compared to male children and, therefore, lower doses of LUVOX Tablets may produce therapeutic benefit. (See Table 5.) No gender differences were observed in adolescents. Steady-state plasma fluvoxamine concentrations were similar in adults and adolescents at a dose of 300 mg/day, indicating that fluvoxamine exposure was similar in these two populations. (See Table 4.) Dose adjustment in adolescents (up to the adult maximum dose of 300 mg) may be indicated to achieve therapeutic benefit. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** [2.2].)

TABLE 4 COMPARISON OF MEAN (SD) FLUVOXAMINE PHARMACOKINETIC PARAMETERS BETWEEN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND ADULTS				
Pharmacokinetic Parameter (body weight corrected)	**Dose = 200 mg/day (100 mg b.i.d.)**		**Dose = 300 mg/day (150 mg b.i.d.)**	
	Children (N=10)	**Adolescent (N=17)**	**Adolescent (N=13)**	**Adult (N=16)**
AUC 0-12 (ng•h/mL/kg)	155.1 (160.9)	43.9 (27.9)	69.6 (46.6)	59.4 (40.9)
C_{max} (ng/mL/kg)	14.8 (14.9)	4.2 (2.6)	6.7 (4.2)	5.7 (3.9)
C_{min} (ng/mL/kg)	11.0 (11.9)	2.9 (2.0)	4.8 (3.8)	4.6 (3.2)

TABLE 5 COMPARISON OF MEAN (SD) FLUVOXAMINE PHARMACOKINETIC PARAMETERS BETWEEN MALE AND FEMALE CHILDREN (6-11 YEARS)		
Pharmacokinetic Parameter (body weight corrected)	**Dose = 200 mg/day (100 mg b.i.d.)**	
	Male Children (N=7)	**Female Children (N=3)**
AUC 0-12 (ng•h/mL/kg)	95.8 (83.9)	293.5 (233.0)
C_{max} (ng/mL/kg)	9.1 (7.6)	28.1 (21.1)
C_{min} (ng/mL/kg)	6.6 (6.1)	21.2 (17.6)

Hepatic and Renal Disease: A cross study comparison (healthy subjects versus patients with hepatic dysfunction) suggested a 30% decrease in fluvoxamine clearance in association with hepatic dysfunction. The mean minimum plasma concentrations in renally impaired patients (creatinine clearance of 5 to 45 mL/min) after 4 and 6 weeks of treatment (50 mg b.i.d., N=13) were comparable to each other, suggesting no accumulation of fluvoxamine in these patients. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** – ***Use in Patients with Concomitant Illness*** [5.13].)

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment Of Fertility

Carcinogenesis: There was no evidence of carcinogenicity in rats treated orally with fluvoxamine maleate for 30 months or hamsters treated orally with fluvoxamine maleate for 20 (females) or 26 (males) months. The daily doses in the high dose groups in these studies were increased over the course of the study from a minimum of 160 mg/kg to a maximum of 240 mg/kg in rats, and from a minimum of 135 mg/kg to a maximum of 240 mg/kg in hamsters. The maximum dose of 240 mg/kg is approximately 6 times the maximum human daily dose on a mg/m^2 basis.

Mutagenesis: No evidence of genotoxic potential was observed in a mouse micronucleus test, an *in vitro* chromosome aberration test, or the Ames microbial mutagen test with or without metabolic activation.

Impairment of Fertility: In a study in which male and female rats were administered fluvoxamine (60, 120, or 240 mg/kg) prior to and during mating and gestation, fertility was impaired at oral doses of 120 mg/kg or greater, as evidenced by increased latency to mating, decreased sperm count, decreased epididymal weight, and decreased pregnancy rate. In addition, the numbers of implantations and embryos were decreased at the highest dose. The no effect dose for fertility impairment was 60 mg/kg (approximately 2 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m^2 basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult OCD Studies

The effectiveness of LUVOX Tablets for the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD) was demonstrated in two 10-week multicenter, parallel group studies of adult outpatients. Patients in these trials were titrated to a total daily fluvoxamine maleate dose of 150 mg/day over the first two weeks of the trial, following which the dose was adjusted within a range of 100-300 mg/day (on a b.i.d. schedule), on the basis of response and tolerance. Patients in these studies had moderate to severe OCD (DSM-III-R), with mean baseline ratings on the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), total score of 23. Patients receiving fluvoxamine maleate experienced mean reductions of approximately 4 to 5 units on the Y-BOCS total score, compared to a 2 unit reduction for placebo patients.

Table 6 provides the outcome classification by treatment group on the Global Improvement item of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for both studies combined.

TABLE 6
OUTCOME CLASSIFICATION (%) ON CGI-GLOBAL IMPROVEMENT ITEM FOR COMPLETERS IN POOL OF TWO ADULT OCD STUDIES

Outcome Classification	Fluvoxamine (N=120)	Placebo (N=134)
Very Much Improved	13%	2%
Much Improved	30%	10%
Minimally Improved	22%	32%
No Change	31%	51%
Worse	4%	6%

Exploratory analyses for age and gender effects on outcomes did not suggest any differential responsiveness on the basis of age or sex.

14.2 Adult OCD Maintenance Study

In a maintenance trial of adult outpatients with OCD, 114 patients meeting DSM-IV criteria for OCD and with a Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) score ≥18 were titrated to an effective dose of LUVOX 100 to 300 mg/day as part of an initial 10-week single-blind treatment phase. Treatment response during this single-blind phase was defined as Y-BOCS scores at least 30% lower than baseline at the end of weeks 8 and 10. Of the patients who responded, their average duration of response was 4 weeks. Patients who responded during this initial phase were randomized either to continuation of LUVOX (N=56) or to placebo (N=58) in a double-blind phase for observation of relapse. Relapse during the double-blind phase was defined as an increase in the Y-BOCS score of at least 30% over the baseline for that phase or patient refusal to continue treatment due to a substantial increase in OCD symptoms. In the

double-blind phase, patients receiving continued LUVOX treatment experienced, on average, a significantly lower relapse rate than those receiving placebo.

An examination of population subgroups from this trial did not reveal any clear evidence of a differential maintenance effect on the basis of age or gender.

14.3 Pediatric OCD Study

The effectiveness of LUVOX Tablets for the treatment of OCD was also demonstrated in a 10-week multicenter, parallel group study in a pediatric outpatient population (children and adolescents, ages 8-17). Patients in this study were titrated to a total daily fluvoxamine dose of approximately 100 mg/day over the first two weeks of the trial, following which the dose was adjusted within a range of 50-200 mg/day (on a b.i.d. schedule) on the basis of response and tolerance. All patients had moderate-to-severe OCD (DSM-III-R) with mean baseline ratings on the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) total score of 24. Patients receiving fluvoxamine maleate experienced mean reductions of approximately six units on the CY-BOCS total score, compared to a three-unit reduction for placebo patients.

Table 7 provides the outcome classification by treatment group on the Global Improvement item of the Clinical Global Impression (CGI) scale for the pediatric study.

TABLE 7
OUTCOME CLASSIFICATION (%) ON CGI-GLOBAL IMPROVEMENT ITEM FOR COMPLETERS IN PEDIATRIC STUDY

Outcome Classification	Fluvoxamine (N=38)	Placebo (N=36)
Very Much Improved	21%	11%
Much Improved	18%	17%
Minimally Improved	37%	22%
No Change	16%	44%
Worse	8%	6%

Post hoc exploratory analyses for gender effects on outcomes did not suggest any differential responsiveness on the basis of gender. Further exploratory analyses revealed a prominent treatment effect in the 8-11 age group and essentially no effect in the 12-17 age group. While the significance of these results is not clear, the 2-3 fold higher steady-state plasma fluvoxamine concentrations in children compared to adolescents (**see CLINICAL PHARMACOLOGY – Pediatric Subjects** [12.3]) is suggestive that decreased exposure in adolescents may have been a factor, and dose adjustment in adolescents (up to the adult maximum dose of 300 mg) may be indicated to achieve therapeutic benefit.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

LUVOX Tablets are available in the following strengths, colors, imprints, and presentations:

Tablets 25 mg: unscored, white, elliptical, film-coated (debossed "LT25" on one side)
Bottles of 100 ..... NDC 68727-500-01

Tablets 50 mg: scored, yellow, elliptical, film-coated (debossed "LT50" on one side and scored on the other)
Bottles of 100 ..... NDC 68727-501-01

Tablets 100 mg: scored, beige, elliptical, film-coated (debossed "LT100" on one side and scored on the other)
Bottles of 100 .....NDC 68727-502-01

16.2 Storage

Keep out of reach of children.

LUVOX Tablets should be protected from high humidity and stored at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Dispense in tight containers.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Prescribers or other health professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with LUVOX Tablets and should counsel them in the appropriate use. A patient Medication Guide about "Antidepressant Medicines, Depression and other Serious Mental Illnesses, and Suicidal Thoughts or Actions" is available for LUVOX Tablets. 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 LUVOX Tablets.

17.1 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 the need for very close monitoring and possibly changes in the medication (see **Boxed Warning** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.1]).

17.2 Serotonin Syndrome

Patients should be cautioned about the risk of serotonin syndrome with the concomitant use of fluvoxamine and triptans, tramadol, or other serotonergic agents (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS-Serotonergic Drugs** [5.7]).

17.3 Interference with Cognitive or Motor Performance

Since any psychoactive drug may impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are certain that LUVOX Tablets therapy does not adversely affect their ability to engage in such activities.

17.4 Pregnancy

Patients should be advised to notify their physicians if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy with LUVOX Tablets (see **USE IN SPECIFIC POPULATIONS** [8.1]).

17.5 Nursing

Patients receiving LUVOX Tablets should be advised to notify their physicians if they are breast-feeding an infant. (See **USE IN SPECIFIC POPULATIONS – Nursing Mothers** [8.3].)

17.6 Concomitant Medication

Patients should be advised to notify their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs, since there is a potential for clinically important interactions with LUVOX Tablets.

Patients should be cautioned about the concomitant use of fluvoxamine and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation since the 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-*Warfarin and Other Drugs That Interfere With Hemostasis*** [5.7]).

Because of the potential for the increased risk of serious adverse reactions including severe lowering of blood pressure and sedation when fluvoxamine and tizanidine are used together, fluvoxamine should not be used with tizanidine (see **WARNINGS AND PRECAUTION** [5.4]).

Because of the potential for the increased risk of serious adverse reactions when fluvoxamine and alosetron are used together, fluvoxamine should not be used with Lotronex™ (alosetron) (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS** [5.6]).

17.7 Alcohol

As with other psychotropic medications, patients should be advised to avoid alcohol while taking LUVOX Tablets.

17.8 Allergic Reactions

Patients should be advised to notify their physicians if they develop a rash, hives, or a related allergic phenomenon during therapy with LUVOX Tablets.

XXX-PI-XX Rev XX2008

Lotronex™ is a registered trademark of GlaxoSmith Kline.
LUVOX® is a registered trademark of Solvay Pharmaceuticals, Inc.

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304

©2008 Jazz Pharmaceuticals, Inc.

17.9 FDA-Approved Medication Guide

MEDICATION GUIDE
Antidepressant Medicines, Depression and other Serious Mental Illnesses, and Suicidal Thoughts or Actions

LUVOX® (LUUV-ox) (fluvoxamine maleate) Tablets

Read the Medication Guide that comes with your or your family member's antidepressant medicine. This Medication Guide is only about the risk of suicidal thoughts and actions with antidepressant medicines. **Talk to your, or your family member's, healthcare provider about:**

- all risks and benefits of treatment with antidepressant medicines
- all treatment choices for depression or other serious mental illness

What is the most important information I should know about antidepressant medicines, depression and other serious mental illnesses, and suicidal thought or actions?

1. **Antidepressant medicines may increase suicidal thoughts and actions in some children, teenagers, and young adults within the first few months of treatment.**
2. **Depression and other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts and actions. Some people may have a particularly high risk of having suicidal thoughts or actions.** These include people who have (or have a family history of) bipolar illness (also called manic-depressive illness) or suicidal thoughts and actions.
3. **How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions in myself or family member?**
   - Pay close attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings. This is very important when an antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
   - Call the healthcare provider right away to report new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings.
   - Keep all follow-up visits with the healthcare provider as scheduled. Call the healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

Call a healthcare provider right away if you or your family member has any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:

- thoughts about suicide or dying
- attempts to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling very agitated or restless
- panic attacks
- trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- other unusual changes in behavior

or mood

What else do I need to know about antidepressant medicines?

- **Never stop an antidepressant medicine without first talking to a healthcare provider.** Stopping an antidepressant medicine suddenly can cause other symptoms.
- **Antidepressants are medicines used to treat depression and other illnesses.** It is important to discuss all the risks of treating depression and also the risks of not treating it. Patients and their families or other caregivers should discuss all treatment choices with the healthcare provider, not just the use of antidepressants.
- **Antidepressant medicines have other side effects.** Talk to the healthcare provider about the side effects of the medicine prescribed for you or your family member.
- **Antidepressant medicines can interact with other medicines.** Know all of the medicines that you or your family member takes. Keep a list of all medicines to show the healthcare provider. Do not start new medicines without first checking with your healthcare provider.
- **Not all antidepressant medicines prescribed for children are FDA approved for use in children.** Talk to your child's healthcare provider for more information.

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

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304

XXX-MG-XX Rev XX2008

©2008 Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Luvox® (fluvoxamine maleate) Tablets for oral administration （和文）

処方情報の重要点

これらの重要点には、ルボックス®（フルボキサミンマレイン酸塩）錠の安全かつ有効な使用に必要な全ての情報が含まれているわけではない。ルボックス®錠の全処方情報を参照すること。

経口投与用ルボックス®（フルボキサミンマレイン酸塩）錠
米国での初回承認：1994 年

警告：自殺傾向と抗うつ剤

完全な枠組み警告については全処方情報を参照すること。

大うつ病やその他の精神障害のために抗うつ剤を服用する児童、青年及び若年成人では、自殺念慮及び自殺行為のリスクが増加する。ルボックス錠は、強迫性障害患者以外の小児患者への使用は承認されていない（5.1）。

----------最近の主要な変更点----------

効能・効果、長期使用（1.1）	2008 年 4 月
用法・用量、維持（2.6）	2008 年 4 月
警告・使用上の注意、異常出血（5.7、5.9）	2008 年 4 月

----------効能・効果----------

ルボックス錠は強迫性障害（OCD）患者の強迫観念及び強迫行為の治療に適応される（1）。

----------用法・用量----------

- 成人：就寝時の 50 mg を推奨開始用量とし、1 日 300 mg を上限として、耐えられる限り、最大限の効果が得られるように 4～7 日ごとに 50 mg ずつ増量する。1 日量が 100 mg を超える場合、分割して投与する（2.1）。
- 児童及び青年（8～17 歳）：就寝時の 25mg を推奨開始用量とし、1 日 200 mg（8～11 歳）又は 1 日 300 mg（12～17 歳）を上限として、耐えられる限り、最大限の効果が得られるように 4～7 日ごとに 25 mg ずつ増量する。1 日量が 50 mg を超える場合、分割して投与する（2.2）。
- 肝障害のある患者：クリアランスの低下のため、用量変更及び用量調整が必要なことがある（2.3）。
- 長期投与：最小有効量を維持するために用量を調節する；定期的に患者の再評価を行う（2.6）。
- 投与中止：用量漸減が望ましい（2.7、警告・使用上の注意［5.8］の項参照）。

----------剤形・力価----------

- 25 mg 錠、50 mg 錠、100 mg 錠（3）

----------禁忌----------

- チザニジン、チオリダジン、アロセトロン、ピモジドの併用投与（4）
- ルボックス錠の投与中、又は投与後 14 日以内の MAOI の使用（4）

----------警告・使用上の注意----------

- 自殺傾向：臨床的悪化と自殺リスクをモニターする（5.1）。
- 双極性障害：双極性障害のスクリーニングを行う（5.1）。
- その他の重要な可能性がある薬物相互作用。ベンゾジアゼピン系薬剤：慎重に使用する。ジアゼパムとの併用投与は一般に望ましくない（5.7）。**クロザピン**：クロザピン濃度が上昇し、起立性低血圧又は発作を引き起こすことがある（5.7）。**メサドン**：併用投与によってオピオイド中毒が生じることがある。フルボキサミンの投与中止によってオピオイド離脱ができることがある（5.7）。**メキシレチン**：血清中メキシレチン濃度をモニターする（5.7）。**抗精神病薬**：抗精神病薬の併用投与の有無を問わず、悪性症候群（NMS）又は NMS 様事象のまれな報告がある。このような事象が発現した場合、フルボキサミン及びあらゆる抗精神病薬の投与を直ちに中止し、対症療法を開始する（5.7）。**ラメルテオン**：フルボキサミンと併用投与すべきでない（5.7）。**テオフィリン**：クリアランスが低下する：テオフィリンの用量を 3 分の 1 減量する（5.7）。**ワルファリン**：血漿中濃度が上昇し、プロトロンビン時間が延長する；プロトロンビン時間をモニターし、それに応じてワルファリンの用量を調節する（5.7）。**止血に影響を与えるその他の薬剤**：NSAID、アスピリン、又は凝固に影響を与えるその他の薬剤の併用投与に伴って出血のリスクが増加する（5.7、5.9）。セロトニン症候群：トリプタン系薬剤を含むセロトニン作用を有する薬剤、及びセロトニン代謝を阻害する薬剤の併用投与に伴って発現することがある（5.7）。**禁忌**（4）の項参照。
- 投与中止：投与中止に伴う症状が報告されている（5.8）。突然の投与中止は勧められない。**用法・用量**（2.7）の項参照。
- 躁病／軽躁の活性化が生じてきた（5.10）。
- *発作*：不安定なてんかんを有する患者にはフルボキサミンを投与しない；てんかんがコントロールされている患者はモニターする；発作が生じた又は頻度が増加した場合、投与を中止する（5.11）。
- *低ナトリウム血症*：ルボックスを含む SSRI 及び SNRI の投与に伴って発現することがある。高齢者ではリスクが増加することがある。症候性低ナトリウム血症患者では投与中止を検討する（5.12）。
- *併存疾患*：血液動態反応又は代謝に影響を与える疾患又は状態を有する患者には慎重に使用する（5.13）。肝機能障害を有する患者では、開始用量を引き下げ、及び緩徐な用量調整が必要な場合がある（2.3）。

----------副作用----------

- 成人 OCD 及びうつ病患者の比較試験で最もよくみられた（発生率が 5%以上であり、プラセボによる発生率の 2 倍以上であった）反応は、*悪心、傾眠、不眠症、無力症、神経過敏、消化不良、射精異常、発汗、食欲不振、振戦、嘔吐*であった（6.2）。上記の基準を用いれば、以下の事象も認められた：OCD 患者では*無オルガズム症、リビドー減退、口内乾燥、鼻炎、味覚倒錯、頻尿*；小児 OCD 患者では*激越、うつ病、月経困難症、蕁麻疹、運動過多、発疹*。

副作用が疑われる事象を報告する場合、Jazz Pharmaceuticals, Inc.（電話：1-800-520-5568；ファックス：1-510-595-8183；jazzharma@medcomsol.com）あるいは FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/Medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

（禁忌又は警告・使用上の注意の項に記載されていない）薬物相互作用には以下が含まれる：

チトクローム P450 を阻害する薬剤又はチトクローム P450 によって代謝される薬剤：フルボキサミンはいくつかのチトクローム P450 アイソザイム（CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19）を阻害する。**カルバマゼピン**：併用投与によってカルバマゼピン濃度が上昇し、毒性の症状が発現した（7.2）。**スマトリプタン**：SSRI とスマトリプタンの使用後に脱力、反射亢進、協調運動障害のまれな市販後報告がある。併用投与が臨床的に必要である場合、適切にモニターする（7.2）。**タクリン**：併用投与によってタクリンの Cmax 及び AUC が 5 倍及び 8 倍増加し、悪心、嘔吐、発汗、下痢が発現した（7.2）。**三環系抗うつ剤（TCA）**：併用投与によって血漿中 TCA 濃度が有意に上昇した。慎重に使用する；血漿中 TCA 濃度をモニターする；必要に応じて TCA の用量を減量する（7.2）。**トリプトファン**：併用投与によって重度の嘔吐が発現した（7.2）。ジルチアゼム：併用投与によって徐脈が発現した（7.3）。プロプラノロール又はメトプロロール：併用投与時には用量を減量し、用量調整はより慎重に行う（7.3）。

----------特定集団への使用----------

用量・用量及び警告・使用上の注意の項に記載されていない特定集団：

- 妊婦：妊婦に投与する場合、潜在的なリスクとベネフィットの両方を考慮する。妊娠後期に SSRI に曝露された乳児はさまざまな合併症を発現しており、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）のリスクが生じることがある。妊娠第三期には用量滴定を検討する（2.4、8.1）。
- 授乳婦：フルボキサミンはヒト母乳中に移行する（8.3）。
- 小児：体重及び発育をモニターする；発育、認知行動発達、及び成熟に対する長期使用の影響は検討されていない（8.4）。
- 高齢者：開始用量の引き下げが必要なことがある。治療初期の用量漸増は緩徐に行う（2.3、8.5）。
- 喫煙者：喫煙者では、フルボキサミンの代謝が 25%上昇した（7.4）。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認薬剤ガイドについては 17 を参照する

改訂：2008 年 XX

1　効能・効果
1.1　強迫性障害
2　用法・用量
2.1　成人
2.2　小児集団（児童と青年）
2.3　高齢患者又は肝障害のある患者
2.4　妊娠第三期の妊婦
2.5　患者のモノアミン酸化酵素阻害剤への切替え又はモノアミン酸化酵素阻害剤からの切替え
2.6　維持／継続長期投与
2.7　ルボックス錠の投与中止
3　剤形・力価
4　禁忌
5　警告・使用上の注意
5.1　臨床的悪化と自殺リスク
5.2　モノアミン酸化酵素阻害剤との相互作用の可能性
5.3　チオリダジンとの相互作用の可能性
5.4　チザニジンとの相互作用の可能性
5.5　ピモジドとの相互作用の可能性
5.6　アロセトロンとの相互作用の可能性
5.7　その他の重要な可能性がある薬物相互作用
5.8　ルボックス錠の投与中止
5.9　異常出血
5.10　躁病／軽躁の活性化
5.11　発作
5.12　低ナトリウム血症
5.13　併存疾患を有する患者への使用
5.14　臨床検査
6　副作用
6.1　投与中止に至る副作用
6.2　比較試験における発生率
6.3　OCD 小児集団におけるその他の副作用
6.4　SSRI による男性及び女性性機能不全
6.5　バイタルサインの変化
6.6　臨床検査値の変化
6.7　ECG の変化
6.8　ルボックス錠の市販前評価中に認められたその他の反応
6.9　市販後報告
7　薬物相互作用
7.1　チトクローム P450 アイソザイムを阻害するかそれによって代謝される薬剤との考えられる相互作用
7.2　中枢神経系(CNS)作用薬
7.3　その他の薬剤
7.4　フルボキサミンの代謝に対する喫煙の影響
7.5　電気痙攣療法(ECT)
8　特定の集団における使用
8.1　妊婦
8.2　分娩
8.3　授乳婦
8.4　小児等への使用
8.5　高齢者への使用
9　薬物乱用及び依存症
9.1　規制薬物種
9.2　身体依存及び精神依存
10　過量服用
10.1　ヒトでの経験
10.2　過量服用の管理
11　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
13.1　発癌性、変異原性、生殖能障害
14　臨床試験
14.1　成人 OCD 試験
14.2　成人 OCD 維持試験
14.3　小児 OCD 試験
16　供給形態／貯法及び取扱い
16.1　供給形態
16.2　貯法
17　患者指示情報
17.1　臨床的悪化及び自殺のリスク
17.2　セロトニン症候群
17.3　認知及び運動能力の阻害
17.4　妊婦
17.5　授乳婦
17.6　併用薬
17.7　アルコール
17.8　アレルギー反応
17.9　FDA が承認した服薬ガイド

*全処方情報から削除された項目又はサブ項目は記載していない。

自殺傾向と抗うつ剤
大うつ病（MDD）やその他の精神障害の短期試験において、抗うつ剤はプラセボより児童、青年及び若年成人の自殺念慮及び自殺行為（自殺傾向）のリスクを増加させた。児童、青年及び若年成人へのルボックス錠やその他の抗うつ剤の使用を検討する場合、このリスクと臨床的必要性の均衡を図ること。短期試験では、24 歳を超える成人においてプラセボと比較して抗うつ剤による自殺傾向のリスクの増加は示されなかった;65 歳以上の成人では、プラセボと比較して抗うつ剤によるリスクの減少がみられた。うつ病とその他の特定の精神障害は、それら自体が自殺のリスクの増加に関連していた。年齢を問わず、抗うつ剤治療を開始した患者は、適切にモニターし、臨床的悪化、自殺傾向、又は行動の異常な変化がないか厳重に観察すべきである。家族及び介護者には、厳重な観察及び処方者とのコミュニケーションの必要性を助言すべきである。ルボックス錠は、強迫性障害（OCD）患者以外の小児患者への使用は承認されていない（**警告・使用上の注意－臨床的悪化と自殺リスク** ［5.1］の項参照）。

1　効能・効果

1.1　強迫性障害
ルボックス錠は、DSM-III-R 又は DSM-IV に定義されている強迫性障害（OCD）患者の強迫観念及び強迫行為の治療に適応される。強迫観念又は強迫行為は、著しい苦悩を引き起こしたり、時間を浪費させたり、社会的又は職業的機能を著しく妨げたりする。
強迫性障害は、自我異和的である頻発する固執観念、思考、衝動又は心像（強迫観念）及び／又は本人がやり過ぎである又は不合理であると認識している反復的な目的のある意図的行為（強迫行為）を特徴とする。
OCD の外来患者における以下の 4 件の試験では、ルボックス錠の有効性が立証された：成人における 2 件の 10 週間の試験、小児患者（年齢 8～17 歳）における 1 件の 10 週間の試験、成人における 1 件の維持試験（臨床試験［14］の項参照）。

2　用法・用量

2.1　成人
成人患者におけるルボックス錠の推奨開始用量は 1 日 1 回、50 mg の就寝時投与である。OCD におけるルボックス錠の有効性を立証する比較臨床試験では、1 日 100～300 mg の用量範囲内で各患者の用量が調整された。したがって、用量は 1 日 300 mg を上限として、耐えられる限り、最大限の治療ベネフィットが得られるように 4～7 日ごとに 50 mg ずつ増量すべきである。1 日総量が 100 mg を超える場合、1 日 2 回に分割して投与することが望ましい。用量が等しくない場合、多い方を就寝時に投与すべきである。

2.2　小児集団（児童と青年）
小児集団（年齢 8～17 歳）におけるルボックス錠の推奨開始用量は 1 日 1 回、25 mg の就寝時投与である。OCD におけるルボックス錠の有効性を立証する比較臨床試験では、1 日 50～200 mg の用量範囲内で小児患者（年齢 8～17 歳）の用量が調整された。小児患者に投与する場合、医師は年齢と性差を考慮すべきである。年齢 11 歳以下の児童の最大量は 1 日 200 mg とすべきである。女児の治療効果はより低い用量で得られることがある。青年における用量調節（成人の最大量の 300 mg を上限とする）は、治療ベネフィットを得るために適応されることがある。用量は、耐えられる限り、最大限の治療ベネフィットが得られるように 4～7 日ごとに 25 mg ずつ増量すべきである。1 日総量が 50 mg を超える場合、1 日 2 回に分割して投与することが望ましい。2 回に分けた用量が等しくない場合、多い方を就寝時に投与すべきである。

2.3　高齢患者又は肝障害のある患者
高齢患者又は肝障害のある患者は、フルボキサミンマレイン酸塩のクリアランスが低下することが認められてきた。したがって、これらの患者グループでは、初期用量を変更し、その後の用量を調整するのが妥当な場合がある

2.4　妊娠第三期の妊婦
妊娠第三期の後期にルボックス錠及びその他の SSRI 又は SNRI に曝露された新生児は、長期入院、呼吸補助、及び経管栄養を必要とする合併症を発現しており、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）のリスクが生じることがある（**特定集団への使用** ［8.1］の項参照）。妊娠第三期の妊婦にルボックス錠を投与する場合、医師は投与の潜在的なリスクとベネフィットを慎重に考慮すべきである。医師は妊娠第三期にルボックス錠の用量漸減を検討してもよい。

2.5　患者のモノアミン酸化酵素阻害剤への切替え又はモノアミン酸化酵素阻害剤からの切替え
MAOI の投与中止からルボックスによる治療開始までの期間は最低 14 日間とすべきである。同様に、ルボックスの投与中止から MAOI の投与開始までの期間も最低 14 日間とすべきである。

2.6　維持／継続長期投与
強迫性障害には数ヵ月間以上にわたる持続的薬物療法が必要であることは一般に認められている。比較試験では、効果が得られるように各患者の用量が調整された 10 週間の単盲検フェーズにおいて、平均約 4 週間にわたり反応が得られた後の OCD 患者にルボックスの投与を維持するベネフィットが示された［臨床試験（14.2）の項参照］。長期間にわたりルボックスを使用することにした医師は、個々の患者に対する本剤の長期的な有用性につ

いて定期的に再評価すべきである。

2.7　ルボックス錠の投与中止
他の SSRI 又は SNRI の投与中止に伴う症状が報告されている（**警告・使用上の注意** ［5.8］の項参照）。投与を中止した場合、これらの症状がないか患者をモニターすべきである。できる限り、投与を突然中止するのではなく、用量を漸減することが望ましい。用量を減量した後又は投与を中止した時に耐え難い症状が発現した場合、以前処方していた用量の投与再開を検討してもよい。その後、医師は、より緩徐な用量の減量を続けてもよい。

3　剤形・力価
ルボックス錠には以下の種類がある：
25 mg 錠：割線のない白色の楕円形のフィルムコート錠（片側に「LT25」の刻印がある）
50 mg 錠：割線付きの黄色の楕円形のフィルムコート錠（片側に「LT50」の刻印があり、反対側に割線がある）

100 mg 錠：割線付きのベージュ色の楕円形のフィルムコート錠（片側に「LT100」の刻印があり、反対側に割線がある）

4　禁忌
チザニジン、チオリダジン、アロセトロン又はピモジドとルボックス錠の併用投与は禁忌である（警告・使用上の注意 ［5.3～5.6］の項参照）。
ルボックス錠の投与中、又は投与後 14 日以内の MAOI の使用は禁忌である（警告・使用上の注意 ［5.2］の項参照）。

5　警告・使用上の注意
5.1　臨床的悪化と自殺リスク
大うつ病（MDD）の成人患者も小児患者も、抗うつ剤の服用の有無にかかわらず、うつ病の悪化及び／又は自殺念慮及び自殺行為（自殺傾向）の発生又は行動の異常な変化を経験することがあり、このリスクはかなりの寛解が生じるまで持続することがある。自殺はうつ病とその他の特定の精神障害の既知のリスクであり、これらの障害自体が自殺の最強の予測因子である。一方で、抗うつ剤が治療の初期段階にある特定の患者のうつ病の悪化及び自殺傾向の発生の誘発に関与しているかもしれないという長年の懸案事項もある。抗うつ剤（SSRI など）の短期プラセボ対照試験の統合解析では、これらの薬剤が大うつ病（MDD）とその他の精神障害を有する児童、青年及び若年成人（年齢 18～24 歳）の自殺念慮及び自殺行為（自殺傾向）のリスクを増加させることが示された。短期試験では、24 歳を超える成人においてプラセボと比較して抗うつ剤による自殺傾向のリスクの増加は示されなかった；65 歳以上の成人では、プラセボと比較して抗うつ剤によるリスクの減少がみられた。
MDD、強迫性障害（OCD）又はその他の精神障害を有する児童及び青年のプラセボ対照試験の統合解析には、4400 例以上の患者における 9 種類の抗うつ剤の合計 24 件の短期試験が含まれていた。MDD 又はその他の精神障害を有する成人のプラセボ対照試験の統合解析には、77,000 例以上の患者における 11 種類の抗うつ剤の合計 295 件の短期試験（期間の中央値は 2 ヵ月）が含まれていた。自殺傾向のリスクには薬剤によってかなりのばらつきがみられたが、検討したほぼ全ての薬剤について、年齢が低い患者ほどリスクが高い傾向がみられた。適応症によって自殺傾向の絶対リスクは異なり、発生率は MDD で最も高かった。ただし、リスクの差（薬剤対プラセボ）は年齢層内及び全適応症において比較的一定であった。これらのリスクの差（投与患者 1000 例当たりの自殺傾向を示した症例数の薬剤とプラセボの差）を表 1 に示す。

表 1
投与患者 1000 例当たりの自殺傾向を示した症例数の薬剤とプラセボの差

年齢範囲	プラセボとの差
＜18	**14 例多い**
18～24	**5 例多い**
年齢範囲	**プラセボより少ない**
25～64	**1 例少ない**
65 以上	**6 例少ない**

いずれの小児の試験でも自殺は発生しなかった。成人の試験では自殺はあったが、件数が少なかったため、自殺に対する薬剤の影響について結論を下すことはできなかった。
自殺傾向のリスクがより長期間の使用、すなわち数ヵ月以上の使用にも及ぶかどうかは不明である。ただし、うつ病の成人を対象としたプラセボ対照維持試験では、抗うつ剤の使用がうつ病の再発を遅らせることを示す実質的なエビデンスが得られている。
特に薬物療法開始後数ヵ月間、あるいは増量又は減量のいずれかの用量変更時には、あらゆる適応症に対して抗うつ剤の投与を受けている全ての患者を適切にモニターし、臨床的悪化、自殺傾向、及び行動の異常な変化がないか厳重に観察すべきである。
大うつ病並びに精神科と精神科以外の両方のその他の適応症に対して抗うつ剤の投与を受けている成人及び小児患者では、以下の症状、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）、軽躁及び躁病が報告されている。
このような症状の発生とうつ病の悪化及び／又は衝動的な自殺行為の発生のいずれかとの因果関係は立証され

ていないが、このような症状が新たな自殺傾向の前兆であるかもしれないという懸念がある。
うつ病が持続的に悪化している患者、あるいは新たな自殺傾向もしくはうつ病の悪化又は自殺傾向の前兆であるかもしれない症状を経験している患者では、特にこれらの症状が重度である、突然発症した、又は患者の主症状に含まれていなかった場合、投薬の中止の可能性を含めて、治療レジメンの変更を検討すべきである。
投与中止の判断を下した場合、できる限り速やかに、薬剤の用量を漸減すべきであるが、投与を突然中止すると、特定の症状が発現し得ることを認識すべきである（**ルボックス錠の投与中止のリスクの説明については、用法・用量ールボックス錠の投与中止** [5.8] の項参照）。
大うつ病又は精神科と精神科以外の両方のその他の適応症に対して抗うつ剤の投与を受けている患者の家族及び介護者には、激越、易刺激性、行動の異常な変化、及び上記のその他の症状の発生、並びに自殺傾向の発生がないか患者をモニターし、そのような症状があれば、直ちに医療提供者に報告する必要があることを警告すべきである。このようなモニタリングには家族及び介護者による毎日の観察を含むべきである。過量服用のリスクを抑えるため、適切な患者管理に合致する最少量のルボックス錠の処方箋を書くべきである。
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最初の発現であることがある。双極性障害のリスクがある患者では、（比較試験で立証されているわけではないが）抗うつ剤のみによる当該エピソードの治療は、混合型／躁病エピソードを引き起こす可能性を高めることがあるというのが定説になっている。上記の症状のいずれかがこのような転換を示すかどうかは不明である。しかし、抑うつ症状を呈する患者については、抗うつ剤の投与開始前に十分なスクリーニングを行い、双極性障害のリスクがあるかどうかを明らかにすべきである；このようなスクリーニングには、自殺、双極性障害、うつ病の家族歴を含む詳細な精神医学的病歴を含むべきである。双極性うつ病の治療のためのルボックス錠の使用は承認されていないことに注意すべきである。

5.2　モノアミン酸化酵素阻害剤との相互作用の可能性
モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）と別のセロトニン再取り込み阻害剤の併用投与を受けている患者では、高熱、固縮、ミオクローヌス、バイタルサインの急速な変動を伴う可能性がある自律神経不安定、並びに譫妄及び昏睡につながる過度の激越を含む精神状態変化などの重篤な、致死的な場合もある反応が報告されてきた。また、これらの反応は、その薬剤の投与を中止し、MAOI の投与を開始した患者でも報告されてきた。一部の症例は、セロトニン症候群や悪性症候群に似た特徴を示した。したがって、ルボックス錠は MAOI の投与中、又は MAOI の投与中止後 14 日以内に使用すべきでない。同様に、ルボックス錠の投与中止から MAOI の投与開始までの期間も最低 14 日間とすべきである（**用法・用量** [2.5] 及び**禁忌** [4] の項参照）。

5.3　チオリダジンとの相互作用の可能性
統合失調症を有する 10 例の男性入院患者において、チオリダジンの定常状態濃度に対するフルボキサミン（25 mg、1 日 2 回、1 週間）の影響を評価した。フルボキサミンとの併用投与後、チオリダジンとその 2 つの活性代謝物であるメソリダジンとスルフォリダジンの濃度は 3 倍上昇した。
チオリダジンを投与すると、QT 間隔が用量依存性に延長し、これに伴って Torsardes de Pointes 型不整脈などの重篤な心室性不整脈、及び突然死が生じる。この経験は、より高用量のチオリダジンの投与に伴って生じ得るリスクの程度を過小評価する可能性がある。また、より高用量の投与を行えば、フルボキサミンの影響はさらに顕著になるかもしれない。
したがって、フルボキサミンとチオリダジンは併用投与すべきでない（**禁忌** [4] の項参照）。

5.4　チザニジンとの相互作用の可能性
フルボキサミンは CYP1A2 の強力な阻害剤であり、チザニジンは CYP1A2 の基質である。10 例の健常男性被験者において、チザニジン 4 mg の単回投与時の薬物動態及び薬力学に対するフルボキサミン（100 mg、連日、4 日間）の影響を検討した。チザニジンの Cmax は約 12 倍（範囲 5 倍～32 倍）増加し、消失半減期はほぼ 3 倍増加し、AUC は 33 倍（範囲 14 倍～103 倍）増加した。血圧に対する平均最大作用は、収縮期血圧の 35 mmHg の低下、拡張期血圧の 20 mmHg の低下であり、心拍数は 4 bpm/分減少した。傾眠状態が有意に増加し、精神運動作業能力が有意に低下した。フルボキサミンとチザニジンは併用投与すべきでない（**禁忌** [4] の項参照）。

5.5　ピモジドとの相互作用の可能性
ピモジドはチトクローム P4503A4 アイソザイムによって代謝され、CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールはこの薬剤の代謝を阻害し、その結果、親化合物の血漿中濃度を上昇させることが示されてきた。血漿中ピモジド濃度の上昇は QT 延長を引き起こし、致死的な場合もある Torsardes de Pointes 型心室性不整脈を伴ってきた。
下記の通り、CYP3A によって代謝されることが知られている薬剤であるアルプラゾラムとフルボキサミンを併用投与すると、かなりの薬物動態学的相互作用が認められてきた。フルボキサミンが強力な CYP3A4 阻害剤であることが明確に示されているわけではないが、フルボキサミンとアルプラゾラムのかなりの相互作用を踏まえれば、その可能性はある。したがって、フルボキサミンとピモジドは併用投与しないことが望ましい（**禁忌** [4] の項参照）。

5.6　アロセトロンとの相互作用の可能性
アロセトロンはさまざまな肝 CYP 薬物代謝酵素によって代謝されるため、これらの酵素の誘導剤又は阻害剤はアロセトロンのクリアランスを変化させる可能性がある。フルボキサミンは CYP1A2 の既知の強力な阻害剤であり、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 も阻害する。薬物動態試験では、40 例の健常女性被験者にフルボキサミンを 1 日 50 mg から 200 mg まで用量を漸増して 16 日間投与し、最終日にアロセトロン 1 mg を併用投与した。フルボキサミンはアロセトロンの平均血漿中濃度（AUC）を約 6 倍上昇し、半減期を約 3 倍延長した（**禁忌** [4] の項及び Lotronex™（アロセトロン）の添付文書参照）。

5.7　その他の重要な可能性がある薬物相互作用

抗精神病薬：フルボキサミンと抗精神病薬の併用投与によって、悪性症候群（NMS）又はNMS様事象のまれな発現が報告されてきた。さらに、抗精神病薬を併用投与していない場合も、フルボキサミンの投与によってこのような症例が少数報告されている。これらの重篤な、致死的な場合もある事象には、高熱、筋固縮、バイタルサインの急速な変動を伴う可能性がある自律神経不安定、及び精神状態変化が含まれる。これらの事象は生命を脅かす可能性がある状態を引き起こす可能性があるため、この併用療法を受けている患者は、NMS様徴候及び症状の発生がないかモニターすべきである。このような事象が発生した場合、直ちにフルボキサミンと抗精神病薬の併用投与を中止し、支持・対症療法を開始すべきである。

ベンゾジアゼピン系薬剤：肝酸化によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（アルプラゾラム、ミダゾラム、トリアゾラムなど）は、フルボキサミンによってクリアランスが低下する可能性があるため、慎重に使用すべきである。グルクロン酸化によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパムなど）のクリアランスは、フルボキサミンの影響を受ける可能性が低い。

アルプラゾラムーフルボキサミンマレイン酸塩（100 mg、1日1回）とアルプラゾラム（1 mg、1日4回）を定常状態に達するまで併用投与すると、アルプラゾラムの血漿中濃度とその他の薬物動態パラメーター（AUC、C_{max}、T1/2）がアルプラゾラム単剤投与時に認められた結果の約2倍になった；経口クリアランスは約50%低下した。血漿中アルプラゾラム濃度が上昇すると、精神運動能力及び記憶力が低下した。より高用量のフルボキサミンを用いてこの相互作用の検討を行ったわけではないが、特にフルボキサミンは100～300 mgの用量範囲で非線形薬物動態を示すため、1日300 mgの併用投与を行えば、この相互作用はより顕著になる可能性がある。アルプラゾラムとルボックス錠を併用投与する場合、アルプラゾラムの初期用量は少なくとも半量とし、最小有効量まで跳梁調整することが望ましい。ルボックス錠の用量調節は必要ない。

ジアゼパムールボックス錠とジアゼパムの併用投与は一般に望ましくない。フルボキサミンはジアゼパムとその活性代謝物であるN-デスメチルジアゼパムの両方のクリアランスを低下させるため、長期併用投与中に両種がかなり蓄積する可能性が高い。
1日150 mgのフルボキサミンを服用している健常志願者にジアゼパム10 mgの単回経口投与を行った試験から、フルボキサミンとジアゼパムの併用投与は望ましくないという結論を裏付けるエビデンスが得られている。これらの被験者（N＝8）では、ジアゼパムのクリアランスは65%低下し、N-デスメチルジアゼパムのクリアランスは2週間の試験期間を通して低すぎて測定できないレベルまで低下した。

この経験は、ジアゼパムの反復投与によって生じる可能性がある蓄積の程度を著しく過小評価する可能性がある。さらに、アルプラゾラムの項でも言及したように、より高用量の投与を行えば、フルボキサミンの影響はさらに顕著になるかもしれない。
したがって、通常、ジアゼパムとフルボキサミンは併用投与すべきでない。

クロザピンーフルボキサミンマレイン酸塩とクロザピンを服用している患者では、血清中クロザピン濃度の上昇が報告されてきた。クロザピンに関連する発作及び起立性低血圧は用量依存性であるとみられるため、フルボキサミンとクロザピンを併用投与すると、これらの有害事象のリスクが高まる可能性がある。フルボキサミンマレイン酸塩とクロザピンを併用投与する場合、患者を厳重にモニターすべきである。

メサドンーメサドン維持療法を受けている患者にフルボキサミンマレイン酸塩を投与すると、メサドン（血漿中濃度：用量）比が有意に上昇することが報告されており、1例の患者ではオピオイド中毒の症状がみられた。別の患者では、フルボキサミンマレイン酸塩の投与中止後、オピオイド離脱症状が報告された。

メキシレチン：6例の健常日本人男性において、メキシレチン（200 mg）の単回投与時の薬物動態に対する定常状態のフルボキサミン（50 mg、1日2回、7日間）の影響を評価した。メキシレチンの単剤投与と比べて、フルボキサミンとの併用投与後のメキシレチンのクリアランスは38%低下した。フルボキサミンとメキシレチンを併用投与する場合、血清中メキシレチン濃度をモニターすべきである。

ラメルテオン：フルボキサミン100 mg、1日2回、3日間の投与を行った後、ラメルテオン16 mgとフルボキサミンの単回併用投与を行うと、ラメルテオンの単剤投与時と比べてラメルテオンのAUCは約190倍上昇し、Cmaxは約70倍上昇した。ラメルテオンはフルボキサミンと併用すべきでない。

テオフィリン：12例の健常非喫煙男性志願者において、テオフィリン（アミノフィリン442 mgとして375 mg）の単回投与時の薬物動態に対する定常状態のフルボキサミン（50 mg、1日2回）の影響を評価した。テオフィリンのクリアランスは約3分の1に低下した。したがって、テオフィリンとフルボキサミンマレイン酸塩を併用投与する場合、その用量は通常の1日維持量の3分の1に減量し、血漿中テオフィリン濃度をモニターすべきである。ルボックス錠の用量調節は必要ない。

セロトニン作用を有する薬剤：フルボキサミンを投与した場合、特に（トリプタン系薬剤を含む）セロトニン作用を有する薬剤及び（MAOIを含む）セロトニンの代謝を妨げる薬剤と併用した場合、生命を脅かす可能性があるセロトニン症候群が発生することがある。セロトニン症候群の症状には、精神状態変化（激越、幻覚、昏睡な

ど)、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、高熱など)、神経筋異常（反射亢進、協調運動障害など）及び／又は胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢など）が含まれる可能性がある。
うつ病の治療を目的としたフルボキサミンとMAOIの併用は禁忌である(**禁忌**[4]及び**警告・使用上の注意**[5.2]の項参照)。
フルボキサミンと5-ヒドロキシトリプタミン受容体作動薬(トリプタン)の併用投与が臨床的に必要である場合、特に治療の初期段階及び用量増量時には患者の慎重な観察が推奨される(**薬物相互作用ーセロトニン作用を有する薬剤**［7.2］の項参照)。
フルボキサミンとセロトニン前駆体（トリプトファンなど）の併用は望ましくない(**薬物相互作用ーセロトニン作用を有する薬剤**［7.2］の項参照)。

フルボキサミンとその他のSSRI又はSNRIの併用は望ましくない。

ワルファリンと止血を妨げるその他の薬剤（NSAID、アスピリンなど）：
血小板によるセロトニン放出は止血において重要な役割を果たす。ケース-コントロール及びコホートデザインの疫学研究では、セロトニンの再取り込みを妨げる向精神剤の使用と上部消化管出血の発生との関連性が示されてきた。また、これらの研究では、NSAID又はアスピリンの併用がこの出血のリスクを高める可能性があることも示されている。したがって、このような薬剤とフルボキサミンの併用について、患者に警告すべきである(**警告・使用上の注意、異常出血**［5.9］の項参照)。
ワルファリンーフルボキサミンマレイン酸塩（50 mg、1日3回）とワルファリンを2週間併用投与すると、ワルファリンの血漿中濃度が98%上昇し、プロトロンビン時間が延長された。したがって、経口抗凝固剤とルボックス錠の投与を受けている患者については、プロトロンビン時間をモニターし、それに応じて抗凝固剤の用量を調節すべきである。ルボックス錠の用量調節は必要ない。

5.8　ルボックス錠の投与中止
ルボックス錠とその他のSSRI又はSNRI（セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤）の市販中、これらの薬剤の投与を中止した時、特に突然中止した時、以下を含む有害事象が発生したという自発報告がある：不快な気分、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など)、不安、錯乱、頭痛、嗜眠、情動不安定、不眠症、軽躁。これらの事象は一般に自己限定性であるが、重篤な離脱症状の報告がある。
ルボックス錠の投与を中止する場合、これらの症状がないか患者をモニターすべきである。できる限り、投与を突然中止するのではなく、用量を漸減することが望ましい。用量を減量した後又は投与を中止した時に耐え難い症状が発現した場合、以前処方していた用量の投与再開を検討してもよい。その後、医師は、より緩徐な用量の減量を続けてもよい（**用法・用量**［2.7］の項参照)。

5.9　異常出血
ルボックス錠を含むSSRI及びSNRIは、出血事象のリスクを高める可能性がある。アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤、ワルファリン、及びその他の抗凝固剤の併用は、このリスクを増大させる可能性がある。症例報告及び疫学研究（ケース-コントロール及びコホートデザイン）では、セロトニンの再取り込みを妨げる薬剤の使用と胃腸出血の発生との関連性が示されてきた。SSRI及びSNRIに関連する出血事象は、斑状出血、血腫、鼻出血、点状出血から生命を脅かす出血までさまざまである。
ルボックス錠とNSAID、アスピリン、又は凝固に影響を与えるその他の薬剤の併用に伴う出血のリスクについて、患者に警告すべきである［5.7項参照]。

5.10　躁病／軽躁の活性化
主にうつ病患者を対象とした市販前試験中、フルボキサミンの投与を受けた患者の約1%で軽躁又は躁病が発生した。10週間の小児のOCDの試験では、フルボキサミン投与患者の57例中2例（4%）が躁的反応を経験したのに対して、63例のプラセボ投与患者にはこのような経験をした患者はいなかった。また、他の市販の抗うつ剤の投与を受け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。あらゆる抗うつ剤と同じように、躁病の既往歴がある患者では、ルボックス錠は慎重に使用すべきである。

5.11　発作
市販前試験中、フルボキサミン投与患者の0.2%で発作が報告された。痙攣性疾患の既往歴がある患者に本剤を投与する場合は注意を払うべきである。不安定なてんかんを有する患者にはフルボキサミンを投与すべきでなく、コントロールされたてんかんを有する患者は慎重にモニターすべきである。発作が起こった場合、又は発作の頻度が高まった場合、フルボキサミンの投与を中止すべきである。

5.12　低ナトリウム血症
ルボックス錠を含むSSRI及びSNRIを投与すると、低ナトリウム血症が発生することがある。多くの症例では、この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）の結果であるとみられる。血清ナトリウムが110 mmol/L未満である症例が報告されてきた。高齢患者は、SSRI及びSNRIで低ナトリウム血症を発現するリスクがより高い可能性がある（**特定集団への使用、高齢者への使用**［8.5］の項参照)。また、利尿剤を服用している患者又はその他の理由で脱水状態にある患者も、リスクがより高い可能性がある。症候性低ナトリウム血症患者ではルボックス錠の投与中止を検討し、適切な医学的介入を開始すべきである。
低ナトリウム血症の徴候及び症状には、頭痛、集中困難、記憶障害、錯乱、脱力、及び転倒を招くことがある不

安定が含まれる。より重度及び／又は急性の症例に伴う徴候及び症状には、幻覚、失神、発作、昏睡、呼吸停止、死亡が含まれてきた。

5.13 併存疾患を有する患者への使用

併存全身疾患を有する患者におけるルボックス錠の厳重にモニターされた臨床経験は限られている。血液動態反応又は代謝に影響を与え得る疾患又は状態を有する患者にルボックス錠を投与する場合は注意を払うべきである。

心筋梗塞又は不安定心疾患を最近経験した患者では、ルボックス錠の評価又は使用は相当程度行われていない。本剤の市販前試験中、これらの診断を受けた患者は多くの臨床試験から系統的に除外された。市販前試験に参加したうつ病又はOCD患者の心電図の評価では、臨床的に重大なECGの変化の発生の点でフルボキサミンとプラセボの差はないことが認められた。

肝障害を有する患者－肝機能障害を有する患者では、フルボキサミンのクリアランスが約30%低下した。肝機能障害を有する患者には、低用量からルボックス錠の投与を開始し、慎重にモニターしながら、緩徐に増量すべきである。

5.14 臨床検査

推奨される特定の臨床検査はない。

6 副作用

6.1 投与中止に至る副作用

北米の比較臨床試験でフルボキサミンマレイン酸塩の投与を受けた1087例のOCD及びうつ病患者のうち、22%は副作用のために投与を中止した。これらの試験において2%以上のフルボキサミンマレイン酸塩投与患者の投与中止を招いた副作用は以下の通りであった：悪心（9%）、不眠症（4%）、傾眠（4%）、頭痛（3%）、並びに無力症、嘔吐、神経過敏、激越及び浮動性めまい（それぞれ2%）。

6.2 比較試験における発生率

*比較臨床試験でよく認められた副作用：*OCD（N＝320）及びうつ病（N＝1350）の10週間の短期比較試験でルボックス錠の検討を行った。概して、2つのデータセット並びに小児のOCDの試験における副作用発生率はほぼ同じであった。表2から求めたルボックス錠の使用に伴って最もよく認められ、薬剤に関連している可能性がある副作用（発生率が5%以上であり、プラセボによる発生率の2倍以上であった）は、悪心、傾眠、不眠症、無力症、神経過敏、消化不良、射精異常、発汗、食欲不振、振戦、嘔吐であった。OCD患者のみを対象とした2件の試験を統合した場合、上記の基準を用いれば、以下の追加の反応も認められた：無オルガズム症、リビドー減退、口内乾燥、鼻炎、味覚倒錯、頻尿。小児OCD患者の試験では、上記の基準を用いれば、以下の追加の反応も認められた：激越、うつ病、月経困難症、鼓腸、運動過多、発疹。

*発生率1%の副作用：*表2には、患者が一般に1日100～300 mgの投与を受けたOCD（10週間）及びうつ病（6週間）の2件の短期プラセボ比較試験でルボックス錠の投与を受けた患者において、1%以上の頻度で成人に発生し、プラセボ群より頻度が高かった副作用をまとめる。この表には、投与期間中のある時点で反応が1回以上発生した各群の患者の割合を示す。報告された副作用は、標準のCOSTARTに基づく用語集の用語を用いて分類した。

これらの数字は患者特性やその他の因子が臨床試験で明らかにされた内容と異なる可能性がある日常の診療における副作用の発生率を予測するために使用できないことを処方者は認識すべきである。同様に、ここに示す頻度は、別の治療、用途及び治験責任医師が関与する他の臨床試験から得られた数字と比較することはできない。ただし、ここに示す数字は、検討した集団における副作用発生率への薬剤及び薬剤以外の因子の相対的な寄与の程度を推定する根拠を処方医師に提供する。

表2

OCD患者とうつ病患者を統合した成人集団における器官別にみた試験治療下の副作用発生率[1]

	反応を報告した患者の割合	
器官／副作用	フルボキサミン N＝892	プラセボ N＝778
全身		
頭痛	22	20
無力症	14	6
インフルエンザ症候群	3	2
悪寒	2	1
心血管		
動悸	3	2
消化器系		
悪心	40	14
下痢	11	7
便秘	10	8
消化不良	10	5
食欲不振	6	2

器官／副作用	反応を報告した患者の割合	
	フルボキサミン N＝892	プラセボ N＝778
嘔吐	5	2
鼓腸	4	3
歯の障害[2]	3	1
嚥下障害	2	1
神経系		
傾眠	22	8
不眠症	21	10
口内乾燥	14	10
神経過敏	12	5
浮動性めまい	11	6
振戦	5	1
不安	5	3
血管拡張[3]	3	1
筋緊張亢進	2	1
激越	2	1
リビドー減退	2	1
うつ病	2	1
CNS 刺激	2	1
呼吸器系		
上気道感染	9	5
呼吸困難	2	1
あくび	2	0
皮膚		
発汗	7	3
特殊感覚		
味覚倒錯	3	1
弱視[4]	3	2
尿生殖器		
射精異常[5,6]	8	1
頻尿	3	2
インポテンス[6]	2	1
無オルガズム症	2	0
尿閉	1	0

[1] フルボキサミンマレイン酸塩による発生率がプラセボによる発生率と同じ又はそれを下回る反応は上表に記載していない。
[2] 「歯痛」、「抜歯・歯膿瘍」及び「齲歯」を含む。
[3] 主に温感、熱感又は潮紅
[4] 主に「霧視」
[5] 主に「射精遅延」
[6] 男性患者数に基づく発生率

OCD とうつ病のプラセボ比較試験を統合した反応発生率と発生率が著しく異なる（2 倍以上の差があると定義）
OCD のプラセボ比較試験における副作用：発生率が OCD とうつ病の試験における反応発生率の 2 分の 1 であった OCD の試験における反応は、嚥下障害と弱視（主に霧視）であった。さらに、悪心も約 25%少なかった。
発生率が OCD とうつ病の試験における反応発生率の 2 倍であった OCD の試験における反応は、無力症、射精異常（主に射精遅延）、不安、鼻炎、無オルガズム症（男性）、うつ病、リビドー減退、咽頭炎、激越、インポテンス、ミオクローヌス／攣縮、口渇、体重減少、下肢痙攣、筋肉痛、尿閉であった。これらの反応は、OCD の試験において発生率が高いものから順に列記している。

6.3 OCD 小児集団におけるその他の副作用
表 2 に示されるように、ルボックス錠の投与を受けた小児患者（N＝57）における副作用の全般的なプロファイルは、成人の試験で認められた結果と一般に類似していた。ただし、表 2 に含まれていなかった以下の反応は、2 例以上の小児患者において報告され、ルボックス錠による頻度がプラセボより高かった：咳嗽増加、月経困難症、斑状出血、情動不安定、鼻出血、運動過多、躁的反応、発疹、副鼻腔炎、体重減少。

6.4 SSRI による男性及び女性性機能不全
性欲、性的能力及び性的満足感の変化は精神障害の症状として、また、加齢に伴って生じることが多いが、薬物療法によって生じることもある。特に、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）がこのようは好ましくない

性的経験を引き起こし得ることを示唆したエビデンスがある。
一つには性欲、性的能力及び性的満足感に関する好ましくない経験について患者と医師が話したがらないため、それらの発生率と程度の信頼できる推定値を得ることは困難である。したがって、製品のラベル表示に記載されている好ましくない性的経験及び性的能力の発生率の推定値は、実際の発生率を過小評価している可能性がある。
表3には、うつ病及びOCDのプラセボ比較試験において、ルボックス錠服用患者の2%以上が報告した性的副作用の発生率を示す。

表3
OCD及びうつ病の成人プラセボ比較試験において性的副作用を報告した患者の割合

	ルボックス錠 N=892	プラセボ N=778
射精異常*	8%	1%
インポテンス*	2%	1%
リビドー減退	2%	1%
無オルガズム症	2%	0%

*男性患者数に基づく。

フルボキサミンの投与に伴う性機能不全について調べた、適切な対照を置き、よく管理された試験はない。
フルボキサミンの投与に伴い数例に持続勃起症が発生している。既知の転帰を示すそれらの症例では、フルボキサミンの投与を中止すると、患者は後遺症なく回復した。
SSRIの使用に伴う性機能不全の正確なリスクを知ることは困難であるが、医師は起こり得るこのような副作用について定期的に尋ねるべきである。

6.5 バイタルサインの変化
(1) さまざまなバイタルサインの変数のベースライン時からの変化の中央値、及び(2) さまざまなバイタルサインの変数のベースライン時からの重要な可能性がある変化の基準を満たした患者の割合を調べたOCDとうつ病の短期試験を個別に統合し、フルボキサミンマレイン酸塩群とプラセボ群を比較したところ、フルボキサミンマレイン酸塩とプラセボとの重大な差は認められなかった。

6.6 臨床検査値の変化
(1) さまざまな血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の変数のベースライン時からの変化の中央値、及び(2) さまざまな血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の変数のベースライン時からの重要な可能性がある変化の基準を満たした患者の割合を調べたOCDとうつ病の短期試験を個別に統合し、フルボキサミンマレイン酸塩群とプラセボ群を比較したところ、フルボキサミンマレイン酸塩とプラセボとの重大な差は認められなかった。

6.7 ECGの変化
(1) さまざまなECGの変数のベースライン時からの変化の平均、及び(2) さまざまなECGの変数のベースライン時からの重要な可能性がある変化の基準を満たした患者の割合を調べたOCDとうつ病の短期試験を個別に統合し、フルボキサミンマレイン酸塩群とプラセボ群を比較したところ、フルボキサミンマレイン酸塩とプラセボとの重大な差は認められなかった。

6.8 ルボックス錠の市販前評価中に認められたその他の反応
北米及び欧州で実施された市販前臨床試験では、OCD又は大うつ病患者にフルボキサミンマレイン酸塩の反復投与が行われ、合わせて合計2737例の患者への曝露があった。この曝露に伴う好ましくない反応は、治験担当医師が自分たちで選んだ記述用語を用いて記録された。このため、同じようなタイプの好ましくない反応を限られた数（すなわち、数を減らした）標準反応カテゴリーに最初にグループ分けすることなく、各患者が経験した副作用の割合の意味のある推定値を示すことはできない。
以下の作表では、標準のCOSTARTに基づく用語集の用語を用いて、報告された副作用を分類した。反応に関するCOSTARTの用語があまりにも一般的であり、情報価値がない場合、より情報価値のある用語に置き換えた。したがって、ここに示す頻度は、フルボキサミンマレイン酸塩の反復投与が行われた2737例の患者への曝露のうち、フルボキサミンマレイン酸塩の服用中に記載されているタイプの反応を1回以上経験した患者の割合である。以下を例外として、報告された反応はすべて以下のリストに含まれている：1）OCD及びうつ病のプラセボ比較臨床試験においてよくみられた有害事象の発生率を示した表2に既に記載されている反応は除外している；2）薬剤に起因する可能性があると考えられない反応は削除している；3）COSTARTの用語があまりにも曖昧であり、臨床的に意味を持たず、より情報価値のある用語に置き換えられなかった反応；及び4）1例の患者だけに報告され、重篤な可能性はないと判断された反応は含んでいない。報告された反応はフルボキサミンマレイン酸塩の投与中に発生したが、フルボキサミンマレイン酸塩との因果関係は立証されていないことを強調することが重要である。
反応は器官のカテゴリー内でさらに分類し、以下の定義を用いて、頻度が高いものから順に列挙する：頻繁に発現する副作用は、100例中1例以上の患者において1回以上発現するものと定義する：時々発現する副作用は、

100 例中 1 例～1000 例中 1 例の患者に発現するものである；まれに発現する副作用は、1000 例中 1 例未満の患者に発現するものである。
全身－*頻繁に発現：*倦怠感 ；*時々発現：*光線過敏性反応、自殺企図

心血管系－*頻繁に発現：*失神

消化器系－*時々発現：*消化器出血、メレナ；*まれに発現：*吐血

血液・リンパ系－*時々発現 ：*貧血、斑状出血；*まれに発現：*紫斑

代謝・栄養系－*頻繁に発現 ：*体重増加、体重減少

神経系－*頻繁に発現：*運動過多、躁的反応、ミオクローヌス；*時々発現：*異常な夢、アカシジア、痙攣、ジスキネジア、ジストニア、多幸症、錐体外路症候群、攣縮；*まれに発現：*離脱症候群

呼吸器系－*時々発現：*鼻出血；*まれに発現：*喀血、喉頭痙攣

皮膚－*時々発現：*蕁麻疹

尿生殖器系*－*時々発現：*血尿、月経過多、膣出血；*まれに発現：*血精液症

*適宜、男性数又は女性数に基づく。

6.9 市販後報告
発売以降に受け、ルボックス錠の使用との因果関係が不明であるルボックス錠服用患者における副作用の自発報告には以下が含まれる：急性腎不全、無顆粒球症、無月経、アナフィラキシー反応、血管浮腫、再生不良性貧血、水疱性皮疹、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、イレウス、膵炎、ポルフィリン症、スティーブン・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、血管炎、心室性頻脈（Torsardes de Pointes を含む）。

7 薬物相互作用
7.1 チトクローム P450 アイソザイムを阻害するかそれによって代謝される薬剤との考えられる相互作用
複数の肝チトクローム P450 アイソザイムは、多数の構造的に異なる薬剤と内因性化合物の酸化的生体内変換に関与している。フルボキサミンとチトクローム P450 アイソザイム系との関係に関する知識は、健康志願者を対象として実施した薬物動態的相互作用試験から主に得られているが、一部の予備的な *in vitro* データも得られている。フルボキサミンとこれらの薬剤の幾つかとの間に重大な相互作用がある知見（**このセクションの後半部分と警告・使用上の注意**[5]も参照）と CYP3A4 に関する限定的な *in vitro* データによれば、フルボキサミンは、CYP1A2（例：ワルファリン、テオフィリン、プロプラノロール、チザニジン）、CYP2C9（例：ワルファリン）、CYP3A4（例：アルプラゾラム）及び CYP2C19（例：オメプラゾール）等の他の薬剤の代謝に関与することが知られている幾つかのチトクローム P450 アイソザイムを阻害するようである。
in vitro データは、フルボキサミンが CYP2D6 の比較的弱い阻害剤であることを示唆している。
正常集団の約 7%は、CYP2D6 の活性のレベルを低下させる遺伝子コードを持っている。そのような人は、デブリソキン、デキストロメトルファン及び三環系抗うつ剤等の薬剤の「低代謝者」(PM)と呼ばれている。薬物相互作用について検討した薬剤で、フルボキサミンの薬物動態に大きな影響を及ぼしたものはなかったが、PM 被験者 13 例を対象としたフルボキサミン単回投与薬物動態に関する *in vivo* 試験では、「高代謝者」(EM) 16 例と比較して薬物動態特性が変化しており、PM 群では平均 C_{max}、AUC 及び半減期が EM 群と比較してそれぞれ 52%、200%及び 62%増加していた。これは、フルボキサミンが CYP2D6 によって少なくとも部分的に代謝されることを示唆している。CYP2D6 活性のレベルが低下していることが知られている患者とこのチトクローム P450 アイソザイムを阻害することが知られている薬剤（例：キニジン）を併用している患者には注意が必要である。
フルボキサミンの代謝は十分に明らかにされておらず、フルボキサミンの代謝に対する CYP3A4 のケトコナゾール阻害等の強力なチトクローム P450 アイソザイム阻害の影響は検討されていない。
フルボキサミンとピモジド、ワルファリン、テオフィリン、ある種のベンゾジアゼピン系薬、オメプラゾール及びフェニトイン等の治療可能比が狭い薬剤との間に臨床的に重大な相互作用の可能性がある。ルボックス錠を、酸化的代謝によって除去され、治療域が狭い薬剤と併用投与する場合は、少なくとも定常状態に達するまで後者の薬剤の血漿中濃度及び/又は薬力学的作用を厳重に監視しなければならない（**禁忌**[4]と**警告・使用上の注意**[5]を参照）。

7.2 中枢神経系(CNS)作用薬
*抗精神病薬：***警告・使用上の注意(5.7)**を参照のこと。

*ベンゾジアゼピン系薬：***警告・使用上の注意(5.7)**を参照のこと。
*アルプラゾラム：***警告・使用上の注意(5.7)**を参照のこと。
*ジアゼパム：***警告・使用上の注意(5.7)**を参照のこと。

*ロラゼパム：*健康男性志願者(N=12)を対象としたフルボキサミンマレイン酸塩の反復投与（50 mg を 1 日 2 回）及びロラゼパムの単回投与（4 mg を単回投与）の試験によれば、重大な薬物動態的相互作用はなかった。平均すると、ロラゼパム単独とロラゼパムとフルボキサミンの併用はいずれも認知機能の大幅な低下を生じさせたが、フルボキサミンとロラゼパムの併用投与はロラゼパム単独と比較してより大きな平均低下を生じさせなかった。

*アルコール：*エタノール 40 g の単回投与（1 つの試験における経口投与及びもう 1 つの試験における静注）とフルボキサミンマレイン酸塩の反復投与（50 mg を 1 日 2 回）を行った試験によれば、どちらかの薬剤がもう一方の薬剤の薬物動態又は薬力学に及ぼす影響はなかった。他の向精神薬と同様、患者にはルボックス錠の服用中にアルコールを控えるよう指示しなければならない。

*カルバマゼピン：*フルボキサミンマレイン酸塩とカルバマゼピンの併用投与によって、カルバマゼピンの濃度上昇と毒性の症状が報告されている。

*クロザピン：*警告・使用上の注意(5.7)を参照のこと。

*リチウム：*他のセロトニン作動薬と同様、リチウムはフルボキサミンのセロトニン作動性作用を高めることがあるので、注意して併用しなければならない。フルボキサミンマレイン酸塩とリチウムの併用投与によって発作が報告されている。

*メタドン：*警告・使用上の注意(5.7)を参照のこと。

*モノアミン酸化酵素阻害剤：*禁忌(4)と警告・使用上の注意(5.3)を参照のこと。

*ピモジド：*禁忌(4)と警告・使用上の注意(5.5)を参照のこと。

*ラメルテオン：*警告・使用上の注意(5.7)を参照のこと。

*セロトニン作動薬：*警告・使用上の注意(5.7)を参照のこと。

*タクリン：*健康男性志願者 13 例の試験では、タクリン 40 mg の単回投与にフルボキサミン 100 mg/日を定常状態で追加投与すると、タクリンの C_{max} と AUC がタクリンの単独投与と比較してそれぞれ 5 倍及び 8 倍増加した。併用投与後に 5 例が悪心、嘔吐、発汗及び下痢を発現し、これはタクリンのコリン作動性作用と一致していた。

*チオリダジン：*禁忌(4)と警告・使用上の注意(5.3)を参照のこと。

*チザニジン：*禁忌(4)と警告・使用上の注意(5.4)を参照のこと。

*三環系抗うつ剤(TCA)：*フルボキサミンマレイン酸塩とアミトリプチリン、クロミプラミン又はイミプラミンの併用投与による血漿中 TCA 濃度の大幅な増加が報告されている。ルボックス錠と TCA を併用投与する場合は注意が必要である。血漿中 TCA 濃度を監視し、TCA を減量することが必要な場合がある。

*トリプタン類：*選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)とトリプタンの併用によるセロトニン症候群の市販後報告が稀にある。フルボキサミンとトリプタンの併用療法が臨床的に必要な場合、特に治療開始時と増量時には患者を注意深く観察することが推奨される（**警告・使用上の注意[5.7]**を参照）。
スマトリプタン—SSRI とスマトリプタンの併用後に脱力感、反射亢進及び協調運動失調を発症した患者の市販後報告が稀にある。スマトリプタンと SSRI（例：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）の併用療法が臨床的に必要な場合は、患者の適切な観察が推奨される。

*トリプトファン：*トリプトファンはフルボキサミンのセロトニン作動性作用を高めることがあるので、注意して併用しなければならない。フルボキサミンマレイン酸塩とトリプトファンの併用によって重度の嘔吐が報告されている（**警告・使用上の注意 [5.7]**）を参照。

7.3 その他の薬剤

*アロセトロン：*禁忌[4]、警告・使用上の注意[5.6]と Lotronex™（アロセトロン）の添付文書を参照のこと。

*ジゴキシン：*フルボキサミンマレイン酸塩 100 mg/日を 18 日間投与しても(N=8)、静脈内に単回投与したジゴキシン 1.25 mg の薬物動態に大きな影響は生じなかった。

*ジルチアゼム：*フルボキサミンマレイン酸塩とジルチアゼムの併用投与によって徐脈が報告されている。

*メキシレチン：*警告・使用上の注意(5.7)を参照のこと。

*プロプラノロールと他のβ遮断薬:*正常志願者にフルボキサミンマレイン酸塩 100 mg/日とプロプラノロール 160 mg/日を併用投与すると、プロプラノロールの最低血漿中濃度が平均 5 倍（範囲 2～17 倍）増加した。この試験では、プロプラノロールが誘発した心拍数低下と運動時拡張期圧低下の若干の強化が認められた。
フルボキサミンマレイン酸塩とメトプロロールの併用投与によって、徐脈及び低血圧の 1 症例と起立性低血圧の別の症例が報告されている。
プロプラノロール又はメトプロロールをルボックス錠と併用投与する場合は、β遮断薬初期量の減量とより注意した用量調整が推奨される。ルボックス錠に用量調整の必要はない。
フルボキサミンマレイン酸塩 100 mg/日をアテノロール 100 mg/日と併用投与しても(N=6)、アテノロールの血漿中濃度に影響は生じなかった。肝代謝を受けるプロプラノロール及びメトプロロールとは異なり、アテノロールは主に腎臓からの排泄によって除去される。

*テオフィリン：*警告・使用上の注意 (5.7)を参照のこと。

*止血を妨げるワルファリンと他の薬剤（NSAID、アスピリン等）：*警告・使用上の注意[5.7 及び 5.9]を参照のこと。

7.4 フルボキサミンの代謝に対する喫煙の影響
喫煙者は非喫煙者と比較してフルボキサミンの代謝が 25%増加した。

7.5 電気痙攣療法(ECT)
ECT とフルボキサミンマレイン酸塩の併用のベネフィット又はリスクを確認した臨床試験はない。

8 特定の集団における使用
8.1 妊婦
*催奇形作用—妊娠区分 C：*器官形成期に妊娠ラットにフルボキサミン（60、120 又は 240 mg/kg）を経口投与したところ、胚・胎児死亡の増加及び胎児眼異常（網膜褶曲）の発現率増加という形態の発達毒性が 120 mg/kg 以上の用量で認められた。高用量では胎児の体重減少が認められた。この試験における発達毒性の無作用量は 60 mg/kg（mg/m^2 単位での最大推奨臨床用量(MRHD)の約 2 倍）であった。
器官形成期に妊娠ウサギに 40 mg/kg までの用量（mg/m^2 単位での MRHD の約 2 倍）を投与した試験では、胚・胎児発達に対する有害作用は認められなかった。
妊娠及び授乳中の雌ラットに経口投与した（5、20、80 又は 160 mg/kg）他の生殖毒性試験では、出生時における新生児死亡率の増加が 80 mg/kg 以上の用量で認められ、新生児の体重及び生存率の低下が全ての用量（mg/m^2 単位での MRHD の約 0.1 倍という低作用量）で認められた。

*非催奇形作用：*妊娠後期にフルボキサミンマレイン酸塩と他の SSRI 又はセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI)に曝露された新生児は、長期入院、呼吸補助及び経管栄養を必要とする合併症を発症している。これらの知見は市販後報告に基づいている。そのような合併症は出産直後に生じる可能性がある。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、体温調節障害、摂食困難、嘔吐、低血糖、低血圧症、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、いら立ち、易刺激性及び持続的な泣きがあった。これらの特徴は SSRI 又は SNRI の直接的毒作用或いは薬物離脱症候群と一致している。注意すべき点として、一部の症例では、臨床像がセロトニン症候群と一致している（警告・使用上の注意[5.7]を参照）。
妊娠後期に SSRI に曝露された新生児は、新生児持続性肺高血圧症(PPHN)のリスクが増加するおそれがある。PPHN は新生児の罹病及び死亡の大半と関連している。新生児が PPHN を持って生まれた女性 377 例と新生児が健康で生まれた女性 836 例の症例対照研究では、妊娠 20 週後に SSRI に曝露された新生児の PPHN を発症するリスクが、妊娠中に抗うつ剤に曝露されていなかった新生児と比較して約 6 倍高かった。PPHN は一般集団では生産 1,000 例につき 1～2 例に生じる。
妊娠後期にフルボキサミンマレイン酸塩で妊婦を治療する場合、医師は治療の考えられるベネフィットとリスクを慎重に考慮しなければならない（用法・用量[2.4]を参照）。医師は、妊娠開始時に安寧であった大うつ病の既往がある女性 201 例の前向き縦断的研究では、妊娠中に抗うつ剤を中止した女性が抗うつ剤を継続した女性よりも大うつ病を再発する可能性が高かったことに注意する必要がある。

8.2 分娩
ヒトの分娩に対するフルボキサミンの影響は知られていない。

8.3 授乳婦
他の多くの薬剤と同様、フルボキサミンはヒトの乳汁中に分泌される。授乳を中止するか薬剤を中止するかの決定は、授乳児のフルボキサミンへの曝露による重篤な有害作用の可能性と母体へのルボックス（フルボキサミンマレイン酸塩）錠療法の考えられるベネフィットを考慮に入れなければならない。

8.4 小児等への使用

8～17 歳の外来患者 120 例を対象とした 10 週間の多施設共同プラセボ対照試験において、強迫性障害の治療用フルボキサミンマレイン酸塩の有効性が実証された。さらに、これらの外来患者のうち 99 例は 94 患者年に相当するもう 1～3 年間まで非盲検フルボキサミンマレイン酸塩療法を継続した。この試験で認められた有害事象のプロフィールは、フルボキサミンによる成人の試験で認められたものと一般に類似していた（**副作用**[6.3]と**用法・用量**[2.2]を参照）。

フルボキサミンと他の SSRI の使用に関連して食欲減退と体重減少が認められている。そのため、SSRI による小児の治療を長期に続ける場合は、体重と成長の定期的な監視が推奨される。
強迫性障害(OCD)の児童及び青少年へのフルボキサミンの長期使用に関連している可能性があるリスクがあるとしても、系統的には評価されていない。処方者は、フルボキサミンが児童及び青少年に使用する上で安全であると結論付けるための信頼できる証拠が、比較的短期の臨床試験と成人患者で得られた経験の外挿に由来していることに留意しなければならない。特に、児童と青少年の成長、認知行動発達及び成熟に対するフルボキサミンの長期使用の影響を直接評価した試験はない。フルボキサミンに成長、発達又は成熟に悪影響を及ぼす能力があることを示唆する確定的な知見はないが、そのような知見がないことは、フルボキサミンが長期使用において有害作用の可能性がないことの有力な証拠ではない（**警告・使用上の注意—臨床的悪化及び自殺のリスク**[5.1]を参照）。OCD の小児患者以外の小児集団に対する安全性及び有効性は確立していない（**枠付き警告と警告・使用上の注意—臨床的悪化及び自殺のリスク**[5.1]を参照）。児童又は青少年にルボックス錠を使用することを考慮する者は、考えられるリスクと臨床的必要性の均衡を図らなければならない。

8.5 高齢者への使用

ルボックス錠による市販前の比較対象試験に参加した患者約 230 例は 65 歳以上であった。これらの患者と若年患者との間で安全性に総合的差異は認められなかった。報告された他の臨床経験によって、高齢患者と若年患者の間で反応に差は認められなかった。しかし、臨床的に重大な低ナトリウム血症のリスクが大きい可能性がある高齢者では、ルボックス錠を含めた SSRI 及び SNRI が、この有害事象の幾つかの症例と関連していた（警告・使用上の注意[5.12]を参照）。さらに、高齢患者では、フルボキサミンの消失率が若年患者と比較して約 50%低下しており（臨床薬理—高齢者[12.3]を参照）、一部の高齢者の過敏性増大も否定することができない。そのため、高齢患者では低い開始量を考慮し、治療開始時にルボックス錠を緩徐に用量調整すべきである。

9 薬物乱用及び依存症

9.1 規制薬物種

ルボックス錠は規制薬物ではない。

9.2 身体依存及び精神依存

フルボキサミンマレイン酸塩の乱用、耐性及び身体依存の可能性がヒト以外の霊長類モデルで検討されている。依存現象の証拠は認められなかった。ルボックス錠の離脱症状は比較対照臨床試験で系統的に評価されていない。ルボックス錠は乱用の可能性については臨床試験で系統的に検討されていないが、臨床試験では薬物探索行動は認められなかった。ただし、注意すべき点として、薬物依存のリスクがある患者はフルボキサミンマレイン酸塩の治験から系統的に除外されている。一般に、前臨床経験又は市販前の臨床経験に基づいて、中枢神経系作用薬が市販後にどの程度誤用され、転用され、乱用されるかを予測することはできない。そのため、医師は、薬物乱用の既往がある患者を慎重に評価し、そのような患者を入念に追跡し、フルボキサミンマレイン酸塩誤用又は乱用の徴候（すなわち、耐性の出現、増量、薬物探索行動）について観察しなければならない。

10 過量服用

10.1 ヒトでの経験

フルボキサミンへの世界的な曝露には、臨床試験で治療された患者 45,000 例以上と世界での販売経験中に治療した患者 50,000,000 例の推定曝露（2005 年末）がある。この集団から報告されたフルボキサミンを含む故意の又は偶発的過量服用の 539 例中 55 例が死亡した。このうちの 9 例はフルボキサミンを単独で服用していると考えられ、残りの 46 例はフルボキサミンと他の薬剤を併用していた患者であった。非致死的過量服用の症例のうち、404 例は完全に回復した。5 例は持続性散瞳、不安定歩行、低酸素性脳症、（過量服用に関連した外傷による）腎臓合併症、半結腸切除術が必要な腸梗塞、及び植物状態等の過量服用の有害な後遺症を発症した。13 例は、報告の時点で軽減しているとして転帰が示された。残りの 62 例は転帰が不明であった。フロボキサミンの知られている最大摂取量は 12,000 mg（2～3 ヶ月の投与量に相当する）であった。患者は十分に回復した。しかし、1,400 mg という低い摂取量でも致死的な転帰に至っており、予後にかなりのばらつきがあることが示唆された。
フルボキサミンマレイン酸塩の過量服用に関連して多く(5%以上)認められた有害事象には、消化器系愁訴（悪心、嘔吐及び下痢）、昏睡、低カリウム血症、低血圧、呼吸困難、傾眠及び頻脈がある。フルボキサミンマレイン酸塩の過量服用（単回又は反復投与）で認められた他の顕著な徴候及び症状には、徐脈、心電図異常（心停止、QT 間隔延長、1 度房室ブロック、脚ブロック及び接合部調律等）、痙攣、めまい、肝機能障害、振戦及び反射亢進がある。

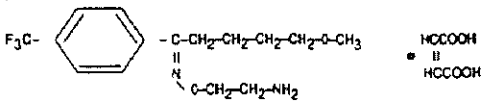
10.2 過量服用の管理

治療は、何らかの抗うつ剤の過量服用の管理に使用する一般的な処置から構成しなければならない。
気道確保、酸素補給及び人工呼吸を行うこと。心調律とバイタルサインをモニターする。一般的な対症手段も推奨される。催吐は推奨されない。必要があり、摂取直後に又は症状のある患者に行う場合には、気道を適切に保護した大口径の経口胃管による胃洗浄を行うことができる。
活性炭を投与すること。本剤は大量に分布するので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血が有益ではないと考えられる。フルボキサミンに固有の解毒剤は知られていない。
具体的な注意は、フルボキサミンを服用中又は最近服用しており、過度の量の三環系抗うつ剤を摂取した可能性がある患者を対象とする。そのような症例では、三環系親化合物又は活性代謝物の蓄積によって臨床的に重大な後遺症の可能性が増大し、入念な医学的観察に必要な時間が延長する可能性がある（**薬物相互作用**[7.2]を参照）。
過量服用を管理する際は、反復服用の可能性を考慮する。医師は、中毒事故管理センターに連絡して、過量服用の治療に関する追加情報を得ることを考慮すべきである。認定中毒事故管理センターの電話番号は米国医薬品集(PDR)に記載されている。

11 性状

フルボキサミンマレイン酸塩は、アルキルケトンの2-アミノエチルオキシムエーテルという化学種に属する選択的セロトニン(5-HT)再取り込み阻害薬(SSRI)である。
これは 5-methoxy-4′ -(trifluoromethyl)valerophenone-(E)-O-(2aminoethyl)oxime maleate (1:1)と化学的に命名されており、経験式は $C_{15}H_{21}O_2N_2F_3 \cdot C_4H_4O_4$ である。その分子量は 434.41 である。

構造式



フルボキサミンマレイン酸塩は、水にやや溶けにくく、エタノール及びクロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない白色～灰白色で無臭の結晶性粉末である。
ルボックス（フルボキサミンマレイン酸塩）錠は経口投与用に力価 25 mg、50 mg 及び 100 mg で販売されている。有効成分であるフルボキサミンマレイン酸塩に加えて、各錠剤には以下の添加物が含まれている：カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート 80、部分アルファー化デンプン（バレイショ）、二酸化ケイ素、フマル酸ステアリルナトリウム、デンプン（トウモロコシ）及び二酸化チタン。50 mg 錠と 100 mg 錠には合成酸化鉄が含まれている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

強迫性障害に対するフルボキサミンマレイン酸塩の作用機序は、脳神経細胞におけるその特定のセロトニン再取り込み阻害薬に関連していると推定される。*in vitro* と *in vivo* の前臨床試験では、フルボキサミンがセロトニン再取り込みトランスポーターの強力な阻害薬であることが示されている。

12.2 薬力学

in vitro 試験において、フルボキサミンマレイン酸塩は、ヒスタミン作動性、α又はβアドレナリン作動性、ムスカリン性又はドパミン作動性受容体に対して大きな親和性がなかった。これらの受容体の一部の拮抗作用は、一部の向精神薬の様々な鎮静、心血管、抗コリン性及び錐体外路作用に関連していると考えられている。

12.3 薬物動態

*吸収：*フルボキサミンマレイン酸塩の絶対的バイオアベイラビリティは 53%である。経口アベイラビリティは食物の大きな影響を受けない。
正常志願者 30 例を対象としてフルボキサミンマレイン酸塩 100、200 及び 300 mg/日を連続 10 日間投与した用量比例性試験では、投与約 1 週間後に定常状態が達成された。定常状態での最大血漿中濃度は投与後 3～8 時間以内に生じ、それぞれ平均 88、283 及び 546 ng/mL の濃度に到達した。そのため、フルボキサミンはこの用量範囲で薬物動態が非線形であった、すなわち、フルボキサミンマレイン酸塩の用量が高いと、低用量から予測されるものと比べて不釣り合いに高い濃度が生じた。

*分布：*フルボキサミンの見掛けの平均分布容積は約 25 L/kg で、組織への広範な分布が示唆される。
約 80%のフルボキサミンは 20～2,000 ng/mL の濃度域で血漿蛋白、主にアルブミンに結合している。
代謝：フルボキサミンマレイン酸塩は肝臓によって広範に代謝される。主な代謝経路は酸化的脱メチル化及び脱アミノ化である。放射性標識フルボキサミンマレイン酸塩 5 mg の投与後に 9 種類の代謝物が発見され、フルボキサミンの尿中排泄産物が約 85%を占めていた。ヒトにおける主な代謝物は、N-アセチル化類似体と共に、尿中排泄産物の約 60%を占めるフルボキサミン酸であった。酸化的脱アミノ化によって形成される 3 番目の代謝物で

あるフルボキセタノールは約 10%を占めていた。フルボキサミン酸とフルボキセタノールをラットにおけるセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害の in vitro 試験で試験したところ、これらは、セロトニン再取り込みの阻害に対する前者の代謝物の弱い作用を除いて不活性であった（親化合物よりも 1～2 桁弱かった）。フルボキサミンの約 2%は尿中に未変化体で排泄された（**薬物相互作用**[7]を参照）。

消失：^{14}C-標識フルボキサミンマレイン酸塩(5 mg)の経口投与後に、薬剤関連産物の平均 94%が 71 時間以内に尿中に回収された。
健康な若年志願者における 100 mg/日の反復経口投与後の定常状態でのフルボキサミンの平均血漿中半減期は 15.6 時間であった。
*高齢被験者：*高齢被験者（66～73 歳）と若年被験者（19～35 歳）を比較したルボックス錠 50 mg 及び 100 mg の試験では、高齢者の平均最大血漿中濃度の方が 40%高かった。フルボキサミン 50 mg 及び 100 mg の反復投与の定常状態での消失半減期は、高齢被験者でそれぞれ 17.4 時間及び 25.9 時間、若年被験者で 13.6 時間及び 15.6 時間であった。高齢患者では、フルボキサミンの消失率が約 50%低下していたので、治療開始時にルボックス錠を緩徐に用量調整する必要がある（**用法・用量**[2.3]を参照）。

*小児被験者：*フルボキサミンの反復投与での薬物動態を男性と女性の児童（6～11 歳）及び青少年（12～17 歳）において測定した。定常状態の血漿中フルボキサミン濃度は、青少年よりも児童の方が 2～3 倍高かった。児童における AUC 及び C_{max} は青少年よりも 1.5～2.7 倍高かった（表 4 を参照）。成人と同様、児童及び青少年は共に非線形の反復投与薬物動態を示した。女児は男児と比較して有意に高い AUC (0-12)及び Cmax を示したので、低用量のルボックス錠は治療上有用な可能性がある（表 5 を参照）。青少年に性差は認められなかった。300 mg/日の用量では定常状態での血漿中フルボキサミン濃度が成人と青少年で類似しており、フルボキサミンへの曝露がこの 2 つの集団で類似していることが示唆された（表 4 を参照）。治療的有用性を得るためには、青少年において（300 mg の成人最大用量までの）用量調整が必要となる可能性がある（**用法・用量**[2.2]を参照）。

表 4
児童、青少年と成人におけるフルボキサミンの平均（標準偏差）薬物動態パラメーターの比較

薬物動態パラメーター（体重について補正）	用量 = 200 mg/日 (100 mg 1 日 2 回)		用量 = 300 mg/日 (150 mg 1 日 2 回)	
	児童 (N=10)	青少年 (N=17)	青少年 (N=17)	成人 (N=16)
AUC 0-12 (ng•h/mL/kg)	155.1(160.9)	43.9(27.9)	69.6(46.6)	59.4(40.9)
C_{max} (ng/mL/kg)	14.8(14.9)	4.2(2.6)	6.7(4.2)	5.7(3.9)
C_{min} (ng/mL/kg)	11.0(11.9)	2.9(2.0)	4.8(3.8)	4.6(3.2)

表 5
男児と女児（6～11 歳）におけるフルボキサミンの平均（標準偏差）薬物動態パラメーターの比較

薬物動態パラメーター（体重について補正）	薬剤 = 200 mg/日 (100 mg 1 日 2 回)	
	男児(N=7)	女児(N=3)
AUC 0-12 (ng•h/mL/kg)	95.8(83.9)	293.5(233.0)
C_{max} (ng/mL/kg)	9.1(7.6)	28.1(21.1)
C_{min} (ng/mL/kg)	6.6(6.1)	21.2(17.6)

肝疾患及び腎疾患：（健康な被験者と肝機能障害の患者を比較した）横断的研究により、肝機能障害に関連したフルボキサミン消失率の 30%低下が示唆された。治療（50 mg 1 日 2 回、N=13）4 週及び 6 週後の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 5～45 mL/分）における平均最小血漿中濃度は互いに同等であり、これらの患者にフルボキサミンの蓄積がないことが示唆された（**警告・使用上の注意—併存疾患患者への使用**[5.13]を参照）。

13 非臨床毒性

13.1 発癌性、変異原性、生殖能障害

*発癌性：*フルボキサミンマレイン酸塩を 30 ヶ月経口投与したラット又はフルボキサミンマレイン酸塩を 20 ヶ月（雌）又は 26 ヶ月（雄）経口投与したハムスターに、発癌性の徴候はなかった。これらの試験では、試験中に高用量群における 1 日量をラットで最小 160 mg/kg から最大 240 mg/kg に、ハムスターで最小 135 mg/kg から最大 240 mg/kg に増量した。最大用量 240 mg/kg は、mg/m^2 単位でのヒトにおける最大 1 日量の約 6 倍である。

*変異原性：*代謝活性化系の存在下又は非存在下でのマウス小核試験、in vitro 染色体異常試験又はエームス微生物変異原試験において、遺伝毒性の徴候は認められなかった。

*生殖能障害：*交配及び妊娠の前とその間に雄及び雌ラットにフルボキサミン（60、120 又は 240 mg/kg）を投与した試験では、120 mg/kg 以上の経口投与で生殖能が障害されていることが、交配までの潜時の増大、精子数の減少、精巣上体重量の減少及び妊娠率の低下によって証明された。さらに、最高用量では着床と胚の数が低下していた。生殖能障害の無作用量は 60 mg/kg（mg/m2 単位での最大推奨臨床用量[MRHD]の約 2 倍)であった。

14 臨床試験

14.1 成人 OCD 試験

強迫性障害(OCD)の治療用ルボックス錠の有効性を、成人外来患者を対象とした 2 つの 10 週間多施設共同並行群間試験で実証した。これらの試験の患者は、試験の最初の 2 週間にフルボキサミンマレイン酸塩の総 1 日量を 150 mg/日に用量調整し、その後、反応と耐性に基づいて用量を 100～300 mg/日（1 日 2 回）の範囲内で調整した。これらの試験の患者は中等度～重度の OCD (DSM-III-R)があり、エール・ブラウン強迫性尺度(Y-BOCS)に関するベースラインの平均評価の総スコアが 23 であった。フルボキサミンマレイン酸塩を服用した患者は、プラセボ服用患者の 2 単位と比較して、Y-BOCS 総スコアが平均 4～5 単位低下した。
統合した 2 つの試験の臨床全般印象(CGI)尺度の改善度に関する治療群別転帰分類を表 6 に示す。

表 6
統合した 2 つの成人 OCD 試験における完了例の CGI-改善度に関する転帰分類(%)

転帰分類	フルボキサミン(N=120)	プラセボ(N=134)
著明改善	13%	2%
中等度改善	30%	10%
軽度改善	22%	32%
不変	31%	51%
悪化	4%	6%

転帰に対する年齢及び性別の影響の探索的解析では、年齢及び性別で反応性に差がないことが示唆された。

14.2 成人 OCD 維持試験

OCD の成人外来患者の維持試験では、最初の 10 週間単盲検治療相の一部として、OCD の DSM-IV 基準とエール・ブラウン強迫性尺度(Y-BOCS)のスコア≧18 を満たす患者 114 例をルボックス 100～300 mg/日の有効量に用量調整した。この単盲検相中の治療反応を、8 週目と 10 週目の末におけるベースラインよりも 30%以上低い Y-BOCS スコアとして定義した。奏効した患者の平均奏効期間は 4 週間であった。この初期相中に奏効した患者を、再発を観察する二重盲検相でルボックスの継続(N=56)又はプラセボ(N=58)のいずれかに無作為割付した。 二重盲検相での再発は、その相でのベースラインに対する 30%以上の Y-BOCS スコアの増加又は OCD 症状の大幅な増大による患者の治療継続の拒否と定義した。二重盲検相では、ルボックス治療を継続して受けていた患者の再発率が、プラセボを服用していた患者よりも平均して大幅に低下した。
この試験の部分集団の検討では、年齢又は性別に基づく特定の維持効果の明確な証拠は認められなかった。

14.3 小児 OCD 試験

小児外来患者集団（児童及び青少年、8～17 歳）を対象とした 10 週間の多施設共同並行群間試験でも、OCD の治療用ルボックス錠の有効性が実証された。この試験の患者は、この試験の最初の 2 週間にフルボキサミン約 100 mg/日の総 1 日量に用量調整し、その後、反応と耐性に基づいて 50～200 mg/日（1 日 2 回）の範囲内で用量を調整した。全ての患者は中等度～重度の OCD (DSM-III-R)があり、児童のエール・ブラウン強迫性尺度(CY-BOCS)に関するベースラインの平均評価の総スコアが 24 であった。フルボキサミンマレイン酸塩を服用した患者は、プラセボを服用した患者の 3 単位の低下と比較して、CY-BOCS の総スコアが平均約 6 単位低下した。
小児の試験における臨床全般印象(CGI)尺度の改善度の治療群別転帰分類を表 7 に示す。

表 7
小児の試験における完了者の CGI-改善度の転帰分類(%)

転帰分類	フルボキサミン(N=38)	プラセボ(N=36)
著明改善	21%	11%
中等度改善	18%	17%
軽度改善	37%	22%
不変	16%	44%
悪化	8%	6%

転帰に対する性別の影響の事後の探索的解析では、性別に基づく特定の反応性は示唆されなかった。その後の探索的解析では、8～11 歳の年齢層で顕著な治療効果が認められたが、12～17 歳の年齢層では基本的に効果が認められなかった。これらの結果の意義は不明であるが、青少年と比較して児童で定常状態の血漿中フルボキサミン濃度が 2～3 倍高いこと（**臨床薬理—小児被験者**[12.3]を参照）は、青少年における曝露率低下が 1 つの因子であった可能性があり、青少年における（300 mg の成人最大用量までの）用量調整が治療的有用性を得るために必要である可能性があることを示唆している。

16　供給形態／貯法及び取扱い

16.1　供給形態

ルボックス錠は以下の力価、色、刻印及び体裁で販売されている。
25 mg 錠：切れ目なし、白色、楕円形、フィルムコート（片側に「LT25」と陰刻）
100 錠のボトル.....NDC 68727-500-01

50 mg 錠：切れ目あり、黄色、楕円形、フィルムコート（片側に「LT50」と陰刻、もう一方の側に刻印）
100 錠のボトル.....NDC 68727-501-01

100 mg 錠：切れ目あり、ベージュ色、楕円形、フィルムコート（片側に「LT 100」と陰刻、もう一方の側に刻印）
100 錠のボトル.....NDC 68727-502-01

16.2　貯法

子供の手の届かない場所に置くこと。

ルボックス錠は高い湿度から保護し、25° C (77° F)で保存すること。許容される温度変動は 15～30° C (59～86° F) である[USP 室温の管理を参照]。

気密性の容器に入れること。

17　患者指示情報

処方者又は他の医療専門家は、患者、その家族及び介護者にルボックス錠での治療に関連したベネフィット及びリスクについて知らせ、適切な使用法について指示しなければならない。ルボックス錠には、「抗うつ薬、うつ病及び他の重大な精神疾患、自殺念慮又は自殺行為」についての患者服薬ガイドが使用できる。処方者又は医療専門家は、服薬ガイドをよく読むように患者、その家族及び介護者に指示し、その内容を理解するように手助けしなければならない。服薬ガイドの内容について話し合い、質問があれば回答を得る機会を患者に与えなければならない。本文書の最後に服薬ガイドの内容を転載する。
患者に以下の問題を知らせ、ルボックス錠の服用中にこれが生じた場合は処方者に知らせるよう要請する。

17.1　臨床的悪化及び自殺のリスク

特に抗うつ剤治療の早期と増量又は減量した場合は、不安、激越、パニック発作、不眠、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、行動の他の異常な変化、うつ病の悪化及び自殺念慮の出現に警戒するよう患者、その家族及び介護者に奨励しなければならない。変化は突発的なことがあるので、そのような症状があらわれていないか毎日調べるように、患者の家族と介護者に助言すること。特に重度で、発症が突発的で、又は患者の発症症状の一部ではない場合は、そのような症状を患者の処方者又は医療専門家に報告しなければならない。このような症状は自殺念慮及び自殺行動のリスク増大と関連し、厳重な監視或いは薬剤の変更が必要となる場合がある（**枠付き警告と警告・使用上の注意**[5.1]を参照）。

17.2　セロトニン症候群

フルボキサミンとトリプタン類、トラマドール又は他のセロトニン作動薬を併用する場合は、セロトニン症候群のリスクについて患者に注意すること（**警告・使用上の注意—セロトニン作動薬**[5.7]を参照）。

17.3　認知及び運動能力の阻害

精神活性薬は判断、思考または運動能力を妨げることがあるので、ルボックス錠療法がそのような活動に従事する能力に悪影響を及ぼさないことを確認するまでは、 自動車の運転等の危険な機械の操作を行わないよう患者に注意すること。

17.4　妊婦

ルボックス錠による治療中に妊娠した又は妊娠することにした場合は、医師に知らせるよう患者に指示すること（**特定の集団への使用**[8.1]を参照）。

17.5　授乳婦

ルボックス錠を服用している患者が新生児に授乳している場合は、医師に知らせるよう患者に指示すること（**特定の集団への使用—授乳婦**[8.3]を参照）。

17.6　併用薬

何らかの処方薬又は店頭薬を服用している又は服用する予定がある場合は、ルボックス錠との臨床的に重大な相互作用の可能性があるので、医師に知らせるよう患者に指示すること。

セロトニン再取り込みを阻害する向精神薬と血液凝固に影響を及ぼすNSAID、アスピリン等の薬剤の併用は、出血のリスク増大と関連しているので、フルボキサミン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・使用上の注意—止血を妨げるワルファリン等の薬剤**[5.7]を参照）。
フルボキサミンとチザニジンを併用すると、重度の血圧低下や鎮静等の重篤な副作用のリスクが増大する可能性があるので、フルボキサミンをチザニジドと併用しないこと（**警告・使用上の注意**[5.4]を参照）。
フルボキサミンとアロセトロンを併用すると、重篤な副作用のリスクが増大する可能性があるので、フルボキサミンをLotronexTM（アロセトロン）と併用しないこと（**警告・使用上の注意**[5.6]を参照）。

17.7 アルコール

他の向精神薬と同様、ルボックス錠の服用中はアルコールを控えるよう患者に指示すること。

17.8 アレルギー反応

ルボックス錠での治療中に発疹、蕁麻疹又は関連のアレルギー症状を発症した場合は、医師に知らせるよう患者に指示すること。

XXX-PI-XX 改訂 XX2008

Lotronex™は GlaxoSmith Kline 社の登録商標です。
Luvox®は Solvay Pharmaceuticals, Inc の登録商標です。

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304

©2008 Jazz Pharmaceuticals, Inc.

服薬ガイド
抗うつ薬、うつ病、その他の重大な精神疾患と自殺念慮又は自殺行為

ルボックス®(LUUV-ox)（フルボキサミンマレイン酸塩）錠

ご自分またはご家族の方の抗うつ薬と一緒に入っている服薬ガイドをよく読んでください。この服薬ガイドは抗うつ薬による自殺念慮と自殺行為のリスクについてのみ記載しています。**以下のことについてご自分またはご家族の方の医療提供者にお話しください。**

- 抗うつ薬による治療のすべてのリスクとベネフィット
- うつ病または他の重大な精神疾患のすべての治療オプション

抗うつ薬、うつ病、他の重大な精神疾患と自殺念慮または自殺行為について知らなければならない最も重要な情報は何でしょうか。

1. **抗うつ薬は、治療後最初の数ヶ月以内に一部の児童、ティーンエイジャーおよび若年成人において自殺念慮と自殺行為のリスクを増大させることがあります。**
2. **うつ病と他の重大な精神疾患は、自殺念慮と自殺行為の最も重要な原因です。一部の人は自殺念慮または自殺行為のリスクが特に高いことがあります。**これには、（躁うつ病とも呼ばれている）双極性疾患があるまたは自殺念慮と自殺行為の既往がある（または家族歴がある）人が含まれます。
3. **どのように注意すれば、自分自身または家族の自殺念慮と自殺行為を防ぐことができるでしょうか。**
   - 何らかの変化、特に気分、行動、思考または感情の突然の変化に十分注意を払ってください。これは、抗うつ薬を開始する、または用量を変更する場合にきわめて重要です。
   - 医療提供者にすぐに電話して、気分、行動、思考または感情の新しいまたは突然の変化を報告してください。
   - 医療提供者へのすべての経過観察来院を予定通り行ってください。必要に応じて、症状に不安がある場合は特に、来院と来院の間でも医療提供者に電話しください。

ご自分または家族の方に以下のような症状がある場合、特にそれが新しい、悪い、または不安にさせるものである場合は、すぐに医療提供者に電話してください。

- 自殺や死ぬことについて考える。
- 自殺しようとする。
- うつ病の発生または悪化
- 不安の発生または悪化
- 激しい動揺を感じるまたは落ち着かない。
- パニック状態になる。
- 眠れない（不眠）。
- イライラ感の発生または悪化
- 攻撃的になる、怒る、または凶暴になる。
- 危険な衝動的行為を行う。
- 活動と会話が極端に多くなる（躁病）。
- 行動や気分の他の異常な変化

抗うつ薬について他に知らなければならないことはありますか。

- **最初に医療提供者に話すことなく抗うつ薬を中止することは決してしないでください。**抗うつ薬を突然中止すると他の症状があらわれることがあります。
- **抗うつ薬はうつ病などの疾患を治療するのに使用する薬剤です。**うつ病を治療することのすべてのリスクとそれを治療しないことのリスクも検討することが重要です。患者とその家族または他の介護者は、抗うつ薬の使用だけでなく、すべての治療オプションを医療提供者と検討しなければなりません。
- **抗うつ薬には他にも副作用があります。**ご自分または家族の方に処方された抗うつ薬の副作用については、医療提供者にお尋ねください。
- **抗うつ薬は他の薬剤と相互作用することがあります。**ご自分または家族の方が服用している抗うつ薬をすべて知るようにしてください。すべての薬剤のリストを作成して医療提供者に見せてください。担当の医療提供者と最初に確認することなく新しい薬剤を開始しないでください。
- **小児用に処方された抗うつ薬がすべて小児用として FDA によって承認されているわけではありません。**詳細については担当の小児科医にお尋ねください。

この服薬ガイドはすべての抗うつ剤用に米国食品医薬品局が承認しています。

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304
XXX-MG-XX 改訂 XX2008
©2008 Jazz Pharmaceuticals, Inc.

1.6.2.2　英国における添付文書

Fluvoxamine 50mg & 100mg Film-Coated Tablets （原文）

Fluvoxamine 50mg & 100mg Film-Coated Tablets

Summary of Product Characteristics Updated 21-Aug-2015 | Wockhardt UK Ltd

1. Name of the medicinal product

Fluvoxamine 50mg Film-Coated Tablets

Fluvoxamine 100mg Film-Coated Tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Fluvoxamine Maleate 50mg

Fluvoxamine Maleate 100mg

For excipients see 6.1

3. Pharmaceutical form

Oral – tablet.

50 mg - White to off-white, film coated circular tablets. Upper face FX/50, lower face CP.

100mg - White to off-white, film coated capsule shaped tablets. Upper face FX/100, lower face CP.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Major depressive episode.

Obsessive Compulsive Disorder (OCD).

4.2 Posology and method of administration

Major depressive episode:

The recommended dose is 100mg daily. Patients should start on 50 or 100mg, given as a single dose in the evening. Dosage should be reviewed and adjusted if necessary within three to four weeks of initiation of therapy and thereafter as judged clinically appropriate. Although there may be an increased potential for undesirable effects at higher doses, if after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually up to a maximum of 300mg a day (see section 5.1). Doses up to 150 mg can be given as a single dose, preferably in the evening. It is advisable that a total daily dose of more than 150 mg is given in two or three divided doses. Dosage adjustments should be made carefully on an individual patient basis, to maintain the patients at the lowest effective dose.

Patients with depression should be treated for a sufficient period of at least six months to ensure that they are free from symptoms.

Fluvoxamine should normally not be used to treat depressive illness in children and adolescents under 18 years of age (see section 4.4, Special Warnings and Precautions for Use).

Obsessive compulsive disorder:

The recommended dose is between 100-300mg daily. Patients should start at 50mg per day. Although there may be an increased potential for undesirable effects at higher doses, if after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually up to maximum of 300mg a day (see section 5.1). Doses up to 150 mg can be given as a single dose, preferably in the evening. It is advisable that a total daily dose of more than 150 mg is given in two or three divided doses. If a good therapeutic response has been obtained, treatment can be continued at a dosage adjusted on an individual basis.

While there are no systematic studies to answer the question of how long to continue fluvoxamine treatment, OCD is a chronic condition and it is reasonable to consider continuation beyond 10 weeks in responding patients. Dosage adjustments should be made carefully on an individual patient basis, to maintain the patients at the lowest effective dose. The need for treatment should be reassessed periodically. Some clinicians advocate concomitant behavioural psychotherapy for patients who have done well on pharmacotherapy. Long-term efficacy (more than 24 weeks) has not been demonstrated in OCD.

In children over eight years and adolescents there is limited data on a dose of up to 100 mg b.i.d for 10 weeks. The starting dose is 25 mg per day. Increase every three to four days in 25 mg increments until an effective dose is achieved. The maximum dose in children should not exceed 200 mg/day. (For further details see 5.1)

Patients suffering from hepatic or renal insufficiency should start on a low dose and be carefully monitored.

Fluvoxamine tablets should be swallowed with water and without chewing.

General information

Withdrawal:

Abrupt discontinuation should be avoided (see section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use and section 4.8 Undesirable Effects). 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

Fluvoxamine tablets are contraindicated in combination with monoamine oxidase inhibitors (MAOIs).

Treatment with fluvoxamine can be initiated:

- two weeks after discontinuation of an irreversible MAOI, or

- the following day after discontinuation of a reversible MAOI (e.g. moclobemide).

At least one week should elapse between discontinuation of fluvoxamine and initiation of therapy with any MAOI.

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Fluvoxamine may, by inhibition of its metabolism, increase the plasma concentration of drugs such as pimozide and therefore increase the risk of QT prolongation and Torsade de Pointes caused by such drugs. Concomitant use is contraindicated.

Fluvoxamine may increase the plasma concentration of tizanidine increasing its adverse effects and therefore concomitant use is contraindicated.

4.4 Special warnings and precautions for use

Precautions for Use

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 Fluoxamine 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.

Psychomotor restlessness:

The use of fluvoxamine has been associated with the development of psychomotor restlessness, which clinically may be very similar to 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 and it may be necessary to review the use of fluvoxamine.

Hepatic/renal insufficiency:

Patients suffering from hepatic or renal insufficiency should start on a low dose and be carefully monitored.

Treatment with fluvoxamine has rarely been associated with an increase in hepatic enzymes, generally accompanied by clinical symptoms. In such cases treatment should be discontinued.

Diabetes:

Fluvoxamine should be used with caution in patients with diabetes mellitus. Glycaemic control may be disturbed, especially in the early stages of treatment. The dosage of antidiabetic drugs may need to be adjusted.

Epilepsy:

Although in animal studies fluvoxamine has no pro-convulsive properties, caution is recommended when the drug is administered to patients with a history of convulsive disorders. Fluvoxamine should be avoided in patients with unstable epilepsy and patients with controlled epilepsy should be carefully monitored. Treatment with fluvoxamine should be discontinued if seizures occur or if seizure frequency increases.

Glaucoma:

Fluvoxamine should be used with caution in patients with glaucoma, which may be exacerbated by SSRIs.

Serotonin syndrome/neuroleptic malignant syndrome:

On rare occasions development of a serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome-like events have been reported in association with treatment of fluvoxamine, particularly when given in combination with other serotonergic and/or neuroleptic drugs (see 4.8 Undesirable effects). As these syndromes may result in potentially life threatening conditions, treatment with fluvoxamine should be discontinued if such events (characterised by clusters of symptoms such as hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, mental status changes including confusion, irritability, extreme agitation progressing to delirium and coma) occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.

Hyponatremia

As with other SSRIs, hyponatremia has been rarely reported, and appears to be reversible when fluvoxamine is discontinued. Some cases were possibly due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. The majority of reports were associated with older patients.

Coagulopathy:

There have been reports of the following haemorrhagic disorders: gastrointestinal bleeding, gynaecological haemorrhage, and other cutaneous bleeding or mucous bleeding abnormalities such as ecchymoses and purpura with SSRIs. Caution is advised in patients taking SSRIs, particularly in elderly patients and in patients who concomitantly concomitant use drugs known to affect platelet function (e.g. atypical antipsychotics and phenothiazines, most TCAs, aspirin, NSAIDs) or drugs that increase risk of bleeding, as well as in patients with a history of bleeding disorders (particularly thrombocytopenia) or coagulation disorders.

Mania/hypomania:

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

QT prolongation:

When combined with fluvoxamine plasma concentrations of terfenadine or astemizole may be increased resulting in an increased risk for QT-prolongation/Torsade de Pointes. Therefore, fluvoxamine should not be co-administered with these drugs.

Cardiac disease:

Due to lack of clinical experience special attention is advised in patients with cardiac disease and in the situation of post-acute myocardial infarction.

Electroconvulsive therapy (ECT):

There is limited clinical experience of concomitant administration of fluvoxamine and ECT therefore caution is advisable.

Elderly:

Data in elderly subjects give no indication of clinically significant differences in normal daily dosages compared to younger subjects. However upward dose titration should be done slower in the elderly, and dosing should always be done with caution.

Children and adolescents under 18 years of age:

Fluvoxamine should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years, except for patients with OCD.

Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly 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.

Withdrawal:

Withdrawal symptoms seen on discontinuation of fluvoxamine treatment:

Withdrawal symptoms when treatment is discontinued are common, particularly if discontinuation is abrupt (see section 4.8 Undesirable effects). In clinical trials adverse events seen on treatment discontinuation occurred in approximately 12% of patients treated with fluvoxamine. The risk of withdrawal symptoms may be dependent on several factors including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction.

Dizziness, sensory disturbance (including paraesthesia, visual disturbances and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation and anxiety, irritability, confusion, emotional instability, nausea and/or vomiting and diarrhoea, sweating and palpitations, headache, tremor and asthenia 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 two weeks, though in some individuals they may be prolonged (two to three months or more). It is therefore advised that fluvoxamine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see "Withdrawal Symptoms Seen on Discontinuation of Fluvoxamine", Section 4.2 Posology and Method of Administration).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fluvoxamine should not be used in combination with MAOIs (see also contraindications).

Pharmacokinetic interactions

Fluvoxamine is a potent inhibitor of CYP1A2, and to a lesser extent of CYP2C and CYP3A4. Drugs which are largely metabolised via these isoenzymes are eliminated more slowly and may have higher plasma concentrations when co-administered with Fluvoxamine. This is particularly relevant for drugs with a narrow therapeutic index. Patients should be carefully monitored and, if necessary, dose adjustment of these drugs is recommended.

Fluvoxamine has marginal inhibitory effects on CYP2D6 and seems not to affect non-oxidative metabolism or renal excretion.

CYP1A2

An increase in previously stable plasma levels of those tricyclic antidepressants (e.g., clomipramine, imipramine, amitriptyline) and neuroleptics (e.g., clozapine, olanzapine) which are largely metabolised through cytochrome P450 1A2 when given together with fluvoxamine, has been reported. A decrease in the dose of these products should be considered if treatment with fluvoxamine is initiated. Patients co-administered fluvoxamine and CYP1A2 metabolised drugs with a narrow therapeutic index (such as tacrine, methadone, mexiletine) should be carefully monitored and, if necessary, dose adjustment of these drugs is recommended.

Concomitant theophylline should be avoided if possible, or theophylline dosage halved.

When given with fluvoxamine, warfarin plasma concentrations were significantly increased and prothrombin times prolonged.

Increased plasma concentrations of thioridazine as well as isolated cases of cardiac toxicity have been reported when fluvoxamine was combined with thioridazine. As plasma concentrations of propranolol are increased in combination with fluvoxamine, the propranolol dose may need to be lowered.

Fluvoxamine may increase the plasma concentration of tizanidine increasing its adverse effects and therefore concomitant use is contraindicated.

Caffeine plasma levels are likely to be increased during co-administration with fluvoxamine. Thus, patients who consume high quantities of caffeine-containing beverages should lower their intake when fluvoxamine is administered and adverse caffeine effects (like tremor, palpitations, nausea, restlessness, insomnia) are observed.

As plasma concentrations of ropinirole may be increased in combination with Fluvoxamine thus increasing the risk of overdose, surveillance and reduction in the posology of ropinirole during fluvoxamine treatment and after its withdrawal may be required.

Fluvoxamine may inhibit zolmitriptan metabolism; a reduction in zolmitriptan dosage may be necessary.

Fluvoxamine inhibits the metabolism of ropivacaine; prolonged administration of ropivacaine should be avoided.

CYP2C

Patients co-administered fluvoxamine and CYP2C metabolised drugs with a narrow therapeutic index (such as phenytoin and proguanil) should be carefully monitored and, if necessary, dose adjustment of these drugs is recommended.

CYP3A4

Fluvoxamine may, by inhibition of its metabolism, increase the plasma concentration of drugs such as pimozide and therefore increase the risk of QT prolongation and Torsade de Pointes caused by such drugs. Concomitant use is contraindicated.

Patients co-administered fluvoxamine and CYP3A4 metabolised drugs with a narrow therapeutic index (such as carbamazepine, ciclosporin) should be carefully monitored and, if necessary, dose adjustment of these drugs is recommended.

Concomitant use of fluvoxamine and nevirapine may increase the adverse effects of nevirapine.

Oxidation

The plasma levels of oxidatively metabolised benzodiazepines (e.g. triazolam, midazolam, alprazolam, and diazepam) are likely to be increased when co-administered with fluvoxamine. The dosage of these benzodiazepines

should be reduced during co-administration with fluvoxamine. Increased plasma levels of haloperidol have been reported. Reboxetine should not be given concurrently with fluvoxamine.

Glucuronidation

Fluvoxamine does not influence plasma concentrations of digoxin.

Renal excretion

Fluvoxamine does not influence plasma concentrations of atenolol.

Pharmacodynamic interactions

Alcohol: As with other psychotropic drugs patients should be advised to avoid alcohol use while taking fluvoxamine.

Anticoagulants and NSAIDs: In patients on oral anticoagulants, aspirin or other NSAIDs, and fluvoxamine, the risk for haemorrhage may increase and these patients should therefore be closely monitored.

Antiepileptics: SSRIs may antagonise the antiepileptic effect of antiepileptics.

Dopaminergics: Selegiline should not be started until one week after stopping fluvoxamine. Avoid fluvoxamine for two weeks after stopping selegiline.

Lithium: Fluvoxamine has been used in combination with lithium in the treatment of severely ill, drug-resistant patients. However, lithium (and possibly also tryptophan) enhances the serotonergic effects of fluvoxamine. The combination should be used with caution in patients with severe, drug-resistant depression.

Other serotonergic agents: The serotonergic effects of fluvoxamine may be enhanced when used in combination with other serotonergic agents (*i*ncluding triptans, tramodol, SSRIs and St. John's Wort preparations) (see also special warnings and special precautions for use).Increased risk of CNS toxicity and serotonin syndrome with sibutramine; avoid concomitant use.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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.

Reproduction toxicity studies in animals revealed treatment related increases in embryotoxicity (embryofetal death, fetal eye abnormalities). The relevance to humans is unknown. The safety margin for reproductive toxicity is unknown (see section 5.3). Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

Fluvoxamine should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with fluvoxamine.

Isolated cases of withdrawal symptoms in the newborn child have been described after the use of fluvoxamine at the end of pregnancy.

Some newborns experience feeding and/ or respiratory difficulties, seizures, temperature instability, hypoglycaemia, tremor, abnormal muscle tone, jitteriness, cyanosis, irritability, lethargy, somnolence, vomiting, difficulty in sleeping and constant crying after third trimester exposure to SSRIs and may require prolonged hospitalization.

Breastfeeding

Fluvoxamine is excreted via human milk in small quantities. Therefore, the drug should not be used by women, who breast feed.

Fertility

Reproductive toxicity studies in animals have shown that Fluvoxamine impairs male and female fertility. The safety margin for this effect was not identified.

Animal data have shown that fluvoxamine 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.

Fluvoxamine should not be used in patients attempting to conceive unless the clinical condition of the patient requires treatment with fluvoxamine.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fluvoxamine up to 150 mg has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. It showed no effect on psychomotor skills associated with driving and operating machinery in healthy volunteers. However, somnolence has been reported during treatment with fluvoxamine. Therefore, caution is recommended until the individual response to the drug has been determined.

4.8 Undesirable effects

Blood and lymphatic system disorders: Haemorrhage: e.g. gastrointestinal haemorrhage (see also special warnings and special precautions for use),

Immune system disorders: anaphylaxis and anaphylactoid reactions.

Metabolism and nutrition disorders: polydipsia (rare), hypoglycaemia. As with other SSRIs, hyponatremia has been rarely reported, and appears to be reversible when fluvoxamine is discontinued. Some cases were possibly due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use). The majority of reports were associated with older patients.

Psychiatric disorders: Agitation, anxiety, confusion, nervousness, mania. Panic attacks, depersonalisation, hypomania, decreased libido have also been reported.

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

In one 10-week placebo-controlled trial in children and adolescents with OCD, frequently reported adverse events with a higher incidence than placebo, were: insomnia, asthenia, agitation, hyperkinesia, somnolence and dyspepsia. Serious adverse events in this study included: agitation and hypomania. Convulsions in children and adolescents have been reported during use outside clinical trials.

*Nervous system:*Dizziness, fatigue, insomnia, somnolence, tremor, convulsions, ataxia, extrapyramidal symptoms, hallucinations, paraesthesia, neuroleptic malignant syndrome-like events. Psychomotor restlessness/akathisia (see section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use).

Rarely, a serotonin syndrome characterised by at least three symptoms, including changes in psychiatric status and behaviour (excitement, confusion, anxiety, agitation, irritability, delirium and restlessness), motor dysfunction (tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, and ataxia), hypotension or hypertension and autonomic symptoms such as hyperthermia, sweating, fever, shivering and diarrhoea may occur. Rapid fluctuations of vital signs also occur. Severe complications, including disseminated intravascular coagulation, respiratory failure, seizures and coma have also been reported (see also 4.4 Special warnings and precautions for use).

Eye disorders: visual disturbances (including abnormal or blurred vision), glaucoma.

Cardiac disorders: Palpitations/tachycardia, bradycardia, postural hypotension.

Gastrointestinal disorders: Abdominal pain, anorexia, constipation, diarrhoea, dry mouth, dyspepsia, nausea (sometimes accompanied by vomiting), liver function abnormality, taste perversion.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Hyperhydrosis, sweating, photosensitivity, cutaneous hypersensitivity reactions (incl. rash, pruritus, angioedema, urticaria), cutaneous bleeding disorders (such as ecchymoses and purpura).

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia, myalgia.

Renal and urinary disorders: micturition disorder (including urinary retention, urinary incontinence, pollakiuria (frequency), nocturia and enuresis)

Reproductive system and breast disorders: Abnormal (delayed) ejaculation, erectile dysfunction, anorgasmy, hyperprolactinaemia, galactorrhoea.

General disorders and administrative site conditions: Asthenia, headache, malaise, weight gain or weight loss.

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.

Withdrawal symptoms seen on discontinuation of fluvoxamine treatment:

Discontinuation of fluvoxamine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbance (including paraesthesia, visual disturbance and electric shock sensations), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), agitation and anxiety, irritability, emotional instability, nausea, vomiting, diarrhoea, sweating, palpitations, headache, asthenia, tremor and confusion 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 fluvoxamine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see section 4.2 Posology and Method of Administration and section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for use).

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

Symptoms

Symptoms include gastro-intestinal complaints (nausea, vomiting and diarrhoea), somnolence and dizziness. Cardiac events (tachycardia, bradycardia, hypotension, electrocardiographic changes), liver function disturbances, convulsions, tremor, coma, mydriasis, respiratory difficulties and hypokalemia have also been reported. Rarely features of serotonin syndrome may occur.

Fluvoxamine has a wide margin of safety in overdose. Between market introduction and 2000, when data was reviewed in the US, reports of death attributed to overdose of fluvoxamine alone had been extremely rare. The highest documented dose of fluvoxamine ingested by a patient is 12 gram. This patient recovered completely. Occasionally, more serious complications were observed in cases of deliberate overdose of fluvoxamine in combination with other drugs.

Treatment

There is no specific antidote to fluvoxamine. In case of overdose the stomach should be emptied as soon as possible after tablet ingestion and symptomatic treatment should be given. The repeated use of medicinal charcoal, if necessary accompanied by an osmotic laxative, is also recommended. Forced diuresis or dialysis are unlikely to be of benefit. It is important to maintain an adequate airway, oxygenation and ventilation and to monitor cardiac rhythm and vital signs following fluvoxamine overdose.

Single brief convulsions do not require treatment. Frequent or prolonged convulsions should be controlled with intravenous diazepam of lorazepam. Give oxygen and correct acid base balance and metabolic disturbances as required. Intravenous phenytoin may be useful if convulsions are unresponsive to these measures.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antidepressants, Selective serotonin reuptake inhibitors ATC code: N06AB08

The mechanism of action of fluvoxamine is thought to be related to selective serotonin re-uptake inhibition in brain neurones. There is minimum interference with noradrenergic processes. Receptor binding studies have demonstrated that fluvoxamine has negligible binding capacity to alpha adrenergic, beta adrenergic, histaminergic, muscarinic cholinergic, dopaminergic or serotonergic receptors.

In a placebo-controlled trial in 120 patients with OCD, aged between 8 and 17 years, a statistically significant improvement was seen in the total population in favour of fluvoxamine at 10 weeks. A further subgroup analysis showed improvement on the C-YBOCS rating scale in children whereas no effect was seen in adolescents. The mean dose was respectively 158 mg and 168 mg/day.

Dose response:

No formal clinical trials were conducted investigating the dose response of fluvoxamine. However, it is clinical experience that up-titrating the dose might be beneficial for some patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Fluvoxamine is completely absorbed following oral administration. Maximum plasma concentrations occur within 3-8 hours of dosing. . The mean absolute bioavailability is 53%, due to first-pass metabolism.

The pharmacokinetics of fluvoxamine is not influenced by concomitant food intake.

Distribution

In vitro plasma protein binding of fluvoxamine is 80%. Volume of distribution in humans is 25 1/kg.

Metabolism

Fluvoxamine undergoes extensive metabolism in the liver. Although CYP2D6 is in vitro the main isoenzyme involved in fluvoxamine's metabolism, plasma concentrations in poor metabolisers for CYP2D6 are not much higher than those in extensive metabolisers.

The mean plasma half-life is approximately 13-15 hours after a single dose, and slightly longer (17-22 hours) during repeated dosing, when steady-state plasma levels are usually achieved within 10- 14 days.

Fluvoxamine undergoes extensive hepatic transformation, mainly via oxidative demethylation, into at least nine metabolites, which are excreted by the kidneys. The two major metabolites showed negligible pharmacological activity. The other metabolites are not expected to be pharmacologically active. Fluvoxamine is a potent inhibitor of CYP 1 A2 and a moderate inhibitor of CYP2C and CYP3A4, with only marginal inhibitory effects on CYP2D6.

Fluvoxamine displays linear single-dose pharmacokinetics. Steady-state concentrations are higher than calculated from single-dose data, and are disproportionally higher at higher daily doses.

Special Patients groups

The pharmacokinetics of fluvoxamine is similar in healthy adults, elderly patients, and patients with renal insufficiency. The metabolism of fluvoxamine is impaired in patients with liver disease.

Steady-state plasma concentrations of fluvoxamine were twice as high in children (aged 6-11) as in adolescents (aged 12-17). Plasma concentrations in adolescents are similar to those in adults.

5.3 Preclinical safety data

There is no evidence of carcinogenicity, or mutagenicity fluvoxamine.

Animal studies on fertility revealed reduction of mating performance, decreased sperm count, and fertility index at levels higher than human exposure.

The potential for abuse, tolerance and physical dependence has been studied in a non-human primate model. No evidence of dependency phenomena was found.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Mannitol

Pregelatinised Starch

Maize Starch

Sodium Stearyl Fumarate

Opadry White Y-1-7000 (containing hydroxypropyl methyl cellulose [HPMC], polyethylene glycol [PEG] and E171, titanium oxide).

6.2 Incompatibilities

None

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Store in the original container.

6.5 Nature and contents of container

Blister strip consisting of hard tempered aluminium foil (20 micron) and PVC film (250 micron) containing 30, 60 and 90 tablets in cartons.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

None

7. Marketing authorisation holder

Wockhardt UK Ltd

Ash Road North

Wrexham

LL13 9UF

U.K.

8. Marketing authorisation number(s)

50mg - PL 29831/0096

100mg - PL 29831/0095

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

3rd March 2008

10. Date of revision of the text

21/07/2015

Company Contact Details

Wockhardt UK Ltd

Address	Telephone
Ash Road North, Wrexham Industrial Estate, Wrexham, LL13 9UF	+44 (0)1978 661 261

Fax
+44 (0)1978 660 130

Fluvoxamine 50mg & 100mg Film-Coated Tablets （和文）

フルボキサミン 50 mg・100 mg フィルムコート錠

製品特性概要（2015 年 8 月 21 日更新／Wockhardt UK Ltd）

1. 医薬品の名称

フルボキサミン 50 mg フィルムコート錠

フルボキサミン 100 mg フィルムコート錠

2. 定性的・定量的組成

フルボキサミンマレイン酸塩 50 mg

フルボキサミンマレイン酸塩 100 mg

添加剤については、6.1 項を参照のこと。

3. 製剤

経口錠剤。

50 mg：白色～灰白色の円形のフィルムコート錠。表：「FX/50」、裏：「CP」。

100 mg：白色～灰白色のカプセル形のフィルムコート錠。表：「FX/100」、裏：「CP」。

4. 臨床的事項

4.1 治療上の適応

大うつ病エピソード。

強迫性障害（OCD）。

4.2 用法・用量および投与方法

大うつ病エピソード：

推奨用量は 100 mg/日とする。50 mg または 100 mg の用量で投与を開始し、夕方に単回投与すること。投与開始後 3～4 週間以内およびその後の臨床的に適切と判断される時期に用量を再検討し、必要ならば用量を調節すること。これより高い用量では望ましくない作用が生じる可能性が高まるおそれがあるものの、推奨用量での投与を数週間にわたり継続した後も十分な反応がみられない場合には、最大 300 mg/日まで徐々に増量することが一部の患者において有効な場合がある（5.1 項を参照のこと）。用量が 150 mg までの場合には、単回投与が可能である（夕方に投与することが望ましい）。1 日総用量が 150 mg を超える場合には、2 回または 3 回に分けて投与することが望ましい。患者にとっての最小有効用量が維持されるように、用量調節は患者ごとに慎重に行うこと。
うつ病患者については、症状が確実に消失するために、6 カ月以上の十分な期間にわたり投与を継続すること。

フルボキサミンは通常、18 歳未満の児童および青年のうつ病の治療には使用しないこと（4.4 項「特別な警告および特別な使用上の注意」を参照のこと）。

強迫性障害：

推奨用量は 100～300 mg/日の範囲である。50 mg/日の用量から投与を開始すること。これより高い用量では望ましくない作用が生じる可能性が高まるおそれがあるものの、推奨用量での投与を数週間にわたり継続した後も十分な反応がみられない場合には、最大 300 mg/日まで徐々に増量することが一部の患者において有効な場合がある（5.1 項を参照のこと）。用量が 150 mg までの場合には、単回投

与が可能である（夕方に投与することが望ましい）。1 日総用量が 150 mg を超える場合には、2 回または 3 回に分けて投与することが望ましい。良好な治療反応が得られたら、患者ごとに調節した用量で投与を継続してよい。

どの程度の期間にわたりフルボキサミンの投与を継続すべきかという点について回答を示した体系的研究はこれまで実施されていないものの、OCD は慢性疾患であることから、反応が認められた患者に対して 10 週間を超えて投与を継続することを検討するのは妥当である。患者にとっての最小有効用量が維持されるように、用量調節は患者ごとに慎重に行うこと。治療の必要性について、定期的に再評価を行うこと。一部の臨床医は、薬物療法が有効であった患者に対する行動心理療法の併用を推奨している。長期有効性（24 週間超）は、OCD においては実証されていない。

8 歳以上の児童および青年については、100 mg までの用量で 10 週間にわたり 1 日 2 回投与した場合のデータが少ない。開始用量は 25 mg/日である。有効用量に到達するまで、3～4 日に 1 回の頻度で 25 mg ずつ増量すること。児童における最大用量は、200 mg/日を超えないこと（詳細については、5.1 項を参照のこと）。

肝機能不全または腎機能不全の患者については、低用量で投与を開始するとともに、注意深く観察すること。

フルボキサミン錠は、水とともに、かみ砕かないで服用すること。

一般情報

投与中止：
急な投与中止は行わないこと（4.4 項「特別な警告および特別な使用上の注意」および 4.8 項「望ましくない作用」を参照のこと）。用量減量後または投与中止後に忍容できない症状が発現した場合には、以前の処方用量に戻すことを検討してよい。その後、医師はより緩徐に減量を続けること。

4.3 禁忌

フルボキサミン錠とモノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）の併用は禁忌である。

以下の時点でフルボキサミンの投与を開始することが可能である：

－不可逆的 MAOI の投与中止から 2 週間後

－可逆的 MAOI（例：モクロベミド）の投与中止の翌日

フルボキサミンの投与中止と MAOI の投与開始の間は 1 週間以上あけること。

有効成分または添加剤に対する過敏症

フルボキサミンは、その代謝の阻害により、ピモジドなどの薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性があることから、そのような薬剤に起因する QT 延長および Torsades de Pointes のリスクを上昇させる可能性がある。併用は禁忌である。

フルボキサミンは、チザニジンの血漿中濃度を上昇させ、チザニジンの副作用を増強する可能性があることから、併用は禁忌である。

4.4 特別な警告および特別な使用上の注意

使用上の注意

自殺／自殺願望または臨床的悪化：

うつ病は、自殺願望、自傷、自殺（自殺関連事象）のリスク上昇と関連している。顕著な寛解が得られるまで、このリスクは持続する。投与開始後の最初の数週間、あるいはそれ以上、改善が認められない場合があるので、改善が認められるまで患者を注意深く観察すること。回復早期に自殺のリスク

が上昇する場合があることは、臨床上一般的に認められる。

フルボキサミンが処方される他の精神疾患も、自殺関連事象のリスク上昇と関連している可能性がある。さらに、これらの疾患に大うつ病が合併することがある。したがって、他の精神疾患の患者を治療する際にも、大うつ病患者を治療する際と同じ注意を払うこと。

自殺関連事象の既往歴のある患者や投与開始前にかなりの程度の自殺念慮が認められる患者は、自殺願望または自殺企図のリスクが高いことが確認されているので、投与期間中は注意深く観察すること。成人の精神疾患患者を対象とした抗うつ剤のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスによると、25 歳未満の患者については、自殺行為のリスクは抗うつ剤投与群の方がプラセボ群より高かった。

患者（特にリスクが高い患者）に対する薬物療法時、特に投与早期および用量変更時は注意深く観察すること。患者（および患者の介護者）に対して、臨床症状の悪化、自殺行為、自殺願望、行動の異常な変化を観察することの必要性を説明すると共に、これらの症状が認められた場合には直ちに医師の助言を求めるよう指示すること。

精神運動不穏：

フルボキサミンの使用は、精神運動不穏の発現と関連しているとされている。この精神運動不穏は、臨床的にはアカシジアと大変よく似ていることがある。特徴としては、主観的に不快または苦痛な不穏があり、身体を頻繁に動かしていなければならず、座った姿勢や立った姿勢を保てなくなる。このような症状は、投与開始後数週間以内に発現することが最も多い。このような症状が発現した患者においては、用量増量が有害となるおそれがあり、フルボキサミンの使用について再検討する必要が生じる場合がある。

肝機能不全／腎機能不全：

肝機能不全または腎機能不全の患者については、低用量で投与を開始するとともに、注意深く観察すること。

フルボキサミンの投与によって肝酵素値上昇がまれに発現し、通常は臨床症状を伴うとされている。発現した場合には、投与を中止すること。

糖尿病：

糖尿病患者には、フルボキサミンを慎重に使用すること。血糖コントロールが、特に、投与早期において阻害される場合がある。糖尿病治療薬の用量を調節する必要が生じる場合がある。

てんかん：

動物試験ではフルボキサミンの痙攣誘発作用は認められなかったものの、痙攣性疾患の既往歴のある患者には、本剤を慎重に投与すること。不安定てんかん患者には、フルボキサミンの投与を行わないこと。コントロールされているてんかん患者は、注意深く観察すること。痙攣発作が発現した場合、または痙攣発作の頻度が増加した場合には、フルボキサミンの投与を中止すること。

緑内障：

緑内障患者には、フルボキサミンを慎重に使用すること。SSRI により緑内障が悪化するおそれがある。

セロトニン症候群／悪性症候群：

フルボキサミンの投与に伴うセロトニン症候群や悪性症候群のような事象の発現がまれに報告されている（特に、他のセロトニン作用薬および／または神経弛緩剤と併用投与した場合）（4.8 項「望ましくない作用」を参照のこと）。これらの症候群は生命を脅かすおそれがある状態をもたらすことがあるので、そのような事象（高熱、硬直、ミオクロヌス、自律神経不安定［バイタルサインの急な変動を伴うことがある］、精神状態変化［錯乱、易刺激性、譫妄・昏睡へと進行する極度の激越など］などの症状群を特徴とする）が発現した場合には、フルボキサミンの投与を中止するとともに、支持的な対症療法を開始すること。

低ナトリウム血症：

他の SSRI と同様に、低ナトリウム血症がまれに報告されており、フルボキサミンの投与を中止すると回復するように思われる。一部の症例は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が原因であった可能性がある。大部分の報告は、高齢患者に関する報告であった。

血液凝固障害：

以下の出血性疾患が報告されている：胃腸出血、婦人科出血、その他の皮膚出血または粘液性の出血異常（SSRI の使用に伴う斑状出血、紫斑など）。SSRI を服用している患者（特に、高齢患者、血小板機能に影響を与えることが確認されている薬剤［例：非定型抗精神病薬、フェノチアジン系薬剤、大部分の TCA、アスピリン、NSAID］または出血リスクを上昇させる薬剤を併用している患者、出血性疾患［特に、血小板減少性紫斑病］または血液凝固障害の既往歴のある患者）には注意を払うこと。

躁病／軽躁：

躁病／軽躁の既往歴のある患者には、フルボキサミンを慎重に使用すること。躁病期に入った患者については、フルボキサミンの投与を中止すること。

QT 延長：

フルボキサミンと併用すると、テルフェナジンまたはアステミゾールの血漿中濃度が上昇し、QT 延長／Torsades de Pointes のリスクが上昇する場合がある。したがって、フルボキサミンをこれらの薬剤と併用投与しないこと。

心疾患：

臨床経験がないので、心疾患患者および急性心筋梗塞後の状況には特別な注意を払うこと。

電気痙攣療法（ECT）：

フルボキサミンと ECT を併用した臨床経験は少ないので、注意を払うこと。

高齢者：

高齢被験者のデータによると、通常の 1 日用量について、より年齢が低い被験者との間で臨床的有意差は認められない。ただし、高齢者においては、用量漸増はより緩徐に行い、投与は常に慎重に行うこと。

18 歳未満の児童および青年：

OCD 患者を除き、18 歳未満の児童および青年の治療においてフルボキサミンを使用しないこと。
臨床試験では、自殺関連行動（自殺企図および自殺願望）ならびに敵意（主に、攻撃性、反抗的行動、怒り）の頻度は、抗うつ剤投与群の児童および青年の方がプラセボ群より高かった。それでもなお、臨床的必要性に基づいて、治療を行う決定が下された場合には、自殺症状の出現について患者を注意深く観察すること。なお、児童および青年の成長、成熟、認知・行動の発達に関する長期安全性データは存在しない。

投与中止：

フルボキサミンの投与中止後にみられる薬物離脱症状：
投与中止後の薬物離脱症状は一般的にみられる（特に、急な投与中止の場合）（4.8 項「望ましくない作用」を参照のこと）。臨床試験では、フルボキサミンを投与された患者の約 12%において、投与中止後にみられる有害事象が発現した。薬物離脱症状のリスクは、投与期間、用量、用量減量の速度などのいくつかの要因に依存している可能性がある。

報告頻度が高かった反応は、浮動性めまい、感覚障害（錯感覚、視覚障害、電気ショック様感覚な

ど）、睡眠障害（不眠、強烈な夢など）、激越・不安、易刺激性、錯乱、情動不安定、悪心および／または嘔吐・下痢、発汗・動悸、頭痛、振戦、無力症であった。

通常、これらの症状は軽度から中等度であるが、一部の患者において重度となる場合がある。多くの場合、これらの症状は投与中止後数日以内に発現するが、不注意により 1 回服用しなかった患者にもこのような症状が発現したというきわめてまれな報告がある。通常、これらの症状は自己限定性であり、多くの場合は 2 週間以内に消失するが、一部の患者において遷延することがある（2～3 カ月またはそれ以上）。したがって、フルボキサミンの投与を中止する際には、患者の必要に応じて、数週間または数カ月かけて徐々に用量を漸減することが望ましい（「フルボキサミンの投与中止後にみられる薬物離脱症状」、4.2 項「用法・用量および投与方法」のを参照のこと）。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

フルボキサミンを MAOI と併用しないこと（「禁忌」の項も参照のこと）。

薬物動態学的相互作用

フルボキサミンは CYP1A2 の強力な阻害剤であり、それより程度は低いが CYP2C および CYP3A4 の阻害剤でもある。主にこれらのアイソエンザイムによって代謝される薬剤は、より緩徐に排泄され、フルボキサミンと併用投与すると、血漿中濃度が上昇する場合がある。このことは、治療係数が小さい薬剤において特に問題となる。患者を注意深く観察するとともに、必要ならば、これらの薬剤の用量調節が推奨される。
CYP2D6 に対するフルボキサミンの阻害作用はわずかであり、フルボキサミンは非酸化的代謝および腎排泄に影響を与えないと思われる。

CYP1A2

フルボキサミンと併用投与すると、それまで安定していた、主にチトクロム P450 1A2 によって代謝されるこれらの三環系抗うつ剤（例：クロミプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン）および神経弛緩剤（例：クロザピン、オランザピン）の血漿中濃度が上昇することが報告されている。フルボキサミンの投与を開始する際には、これらの薬剤の用量減量を検討すること。フルボキサミンと CYP1A2 によって代謝される治療係数が小さい薬剤（タクリン、メサドン、メキシレチンなど）を併用投与されている患者を注意深く観察するとともに、必要ならば、これらの薬剤の用量調節が推奨される。

可能ならば、テオフィリンの併用は行わないこと。あるいは、テオフィリンの用量を半減すること。フルボキサミンと併用したところ、ワルファリンの血漿中濃度が有意に上昇し、プロトロンビン時間が延長した。

フルボキサミンをチオリダジンと併用したときの、チオリダジンの血漿中濃度の上昇および心臓毒性の孤立症例が報告されている。フルボキサミンと併用すると、プロプラノロールの血漿中濃度が上昇するので、プロプラノロールの用量を減量する必要が生じる場合がある。

フルボキサミンは、チザニジンの血漿中濃度を上昇させ、チザニジンの副作用を増強する可能性があることから、併用は禁忌である。

フルボキサミンとの併用投与中は、カフェインの血漿中濃度が上昇することが多い。したがって、カフェイン含有飲料を大量に摂取する患者は、フルボキサミンの投与期間中にカフェインの副作用（振戦、動悸、悪心、不穏、不眠など）が認められた場合には、摂取量を減らすこと。

フルボキサミンと併用すると、ロピニロールの血漿中濃度が上昇し、ひいては過量投与のリスクが上昇する可能性があるので、フルボキサミンの投与期間中および投与中止後における監視およびロピニロールの用量減量が必要となる場合がある。

フルボキサミンはゾルミトリプタンの代謝を阻害することがある。ゾルミトリプタンの用量を減量する必要が生じる場合がある。

フルボキサミンはロピバカインの代謝を阻害する。ロピバカインの長期投与は行わないこと。

CYP2C

フルボキサミンと CYP2C によって代謝される治療係数が小さい薬剤（フェニトイン、プログアニルなど）を併用投与されている患者を注意深く観察するとともに、必要ならば、これらの薬剤の用量調節が推奨される。

CYP3A4

フルボキサミンは、その代謝の阻害により、ピモジドなどの薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性があることから、そのような薬剤に起因する QT 延長およびトルサード・ド・ポアントのリスクを上昇させる可能性がある。併用は禁忌である。

フルボキサミンと CYP3A4 によって代謝される治療係数が小さい薬剤（カルバマゼピン、シクロスポリンなど）を併用投与されている患者を注意深く観察するとともに、必要ならば、これらの薬剤の用量調節が推奨される。

フルボキサミンとネビラピンの併用によって、ネビラピンの副作用が増強する場合がある。

酸化

酸化的に代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（例：トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ジアゼパム）の血漿中濃度は、フルボキサミンと併用投与すると上昇することが多い。フルボキサミンとの併用投与中は、これらのベンゾジアゼピン系薬剤の用量を減量すること。ハロペリドールの血漿中濃度の上昇が報告されている。レボキセチンをフルボキサミンと併用しないこと。

グルクロン酸抱合

フルボキサミンはジゴキシンの血漿中濃度に影響を与えない。

腎排泄

フルボキサミンはアテノロールの血漿中濃度に影響を与えない。

薬力学的相互作用

アルコール：他の向精神薬と同様に、フルボキサミン服用中は飲酒しないよう患者に助言すること。

抗血液凝固剤および NSAID：経口抗血液凝固剤、アスピリンその他の NSAID、フルボキサミンを使用している患者は、出血のリスクが上昇する場合があるので、これらの患者を注意深く観察すること。

抗てんかん剤：SSRI は抗てんかん剤の抗てんかん作用に拮抗することがある。

ドパミン作用薬：フルボキサミン投与中止後 1 週間は、セレギリンの投与を開始しないこと。セレギリン投与中止後 2 週間は、フルボキサミンを投与しないこと。

リチウム：重度の薬剤抵抗性患者の治療において、フルボキサミンとリチウムの併用が行われている。ただし、リチウムは（おそらくトリプトファンも）フルボキサミンのセロトニン作用を増強する。重度の薬剤抵抗性うつ病患者には、慎重に併用を行うこと。

他のセロトニン作用薬：他のセロトニン作用薬（トリプタン、トラマドール、SSRI、セイヨウオトギリソウ［セント・ジョーンズ・ワート］製剤など）と併用すると、フルボキサミンのセロトニン作用が増強される場合がある（「特別な警告および特別な使用上の注意」も参照のこと）。シブトラミンと併用すると、中枢神経系毒性およびセロトニン症候群のリスクが上昇する。併用しないこと。

4.6 受胎能、妊娠、授乳

妊娠

疫学データは、妊娠中（特に、妊娠後期）の SSRI の使用によって新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）のリスクが上昇する可能性があることを示唆している。観察されたリスクは、妊娠 1,000 件あたり約 5 例であった。一般集団では、妊娠 1,000 件あたり PPHN の症例が 1～2 例発生する。

動物を対象とした生殖発生毒性試験では、投与に関連した胚毒性（胚・胎児の死亡、胎児の眼の異常）の増加が認められた。ヒトとの関連性は不明である。生殖毒性の安全域は不明である（5.3 項を参照のこと）。妊婦には慎重に処方すること。

患者の臨床的状態がフルボキサミンの投与を必要とするものでない限り、妊娠中はフルボキサミンを使用しないこと。

妊娠末期のフルボキサミンの使用後における、新生児の薬物離脱症状の孤立症例が報告されている。

妊娠第 3 トリメスターより後の SSRI 曝露後に、哺乳困難および／または呼吸困難、痙攣発作、体温不安定、低血糖、振戦、筋緊張異常、神経過敏、チアノーゼ、易刺激性、嗜眠、傾眠、嘔吐、睡眠困難、持続的な泣きが認められ、長期入院が必要となる新生児もいる。

授乳

フルボキサミンは、少量が母乳中に排泄される。したがって、授乳婦にはフルボキサミンを使用しないこと。

受胎能

動物を対象とした生殖毒性試験では、フルボキサミンが雌雄の受胎能を阻害することが示されている。この作用の安全域は、特定されなかった。

動物データから、フルボキサミンが精子の質に影響を与える可能性があることが示されている（5.3 項を参照のこと）。ある種の SSRI に関するヒトの症例報告は、精子の質に対する作用が可逆的であることを示している。ヒトの受胎能に対する影響は、これまでのところ観察されていない。

患者の臨床的状態がフルボキサミンの投与を必要とするものでない限り、妊娠を試みている患者にはフルボキサミンを使用しないこと。

4.7 自動車運転および機械操作に対する影響

150 mg までの用量のフルボキサミンが自動車運転および機械操作に与える影響は、認められないか、無視できる程度のものである。健康志願者では、自動車運転および機械操作に関連した精神運動スキルに対する影響は認められなかった。ただし、フルボキサミンの投与期間中の傾眠が報告されている。したがって、フルボキサミンに対する個々の反応が明らかになるまで注意を払うことが推奨される。

4.8 望ましくない作用

血液およびリンパ系障害：出血：例：胃腸出血（「特別な警告および特別な使用上の注意」の項も参照のこと）。

*免疫系障害：*アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応。

*代謝障害および栄養障害：*多飲症（まれ）、低血糖。他の SSRI と同様に、低ナトリウム血症がまれに報告されており、フルボキサミンの投与を中止すると回復するように思われる。一部の症例は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が原因であった可能性がある（4.4 項「特別な警告および特別な使用上の注意」を参照のこと）。大部分の報告は、高齢患者に関する報告であった。

*精神障害：*激越、不安、錯乱、神経過敏、躁病。パニック発作、離人症、軽躁、性欲減退も報告されている。

自殺念慮および自殺行為の症例がフルボキサミンの投与期間中または投与中止後早期に報告されてい

る（4.4 項を参照のこと）。

児童および青年の OCD 患者を対象とした 10 週間プラセボ対照試験では、以下の有害事象の報告頻度が高く、プラセボ群と比較して発現率が高かった：不眠、無力症、激越、運動過剰、傾眠、消化不良。本試験における重篤な有害事象には、激越および軽躁が含まれていた。児童および青年の痙攣が、臨床試験以外での使用中に報告されている。

*神経系：*浮動性めまい、疲労、不眠、傾眠、振戦、痙攣、運動失調、錐体外路症状、幻覚、錯感覚、悪性症候群様の事象。精神運動不穏／アカシジア（4.4 項「特別な警告および特別な使用上の注意」を参照のこと）。

まれに、以下の症状の 3 つ以上を特徴とするセロトニン症候群が発現する場合がある：精神的状態・行動の変化（興奮、錯乱、不安、激越、易刺激性、譫妄、不穏）、運動機能障害（振戦、硬直、ミオクローヌス、反射亢進、運動失調）、低血圧または高血圧、高熱・発汗・発熱・震え・下痢などの自律神経症状。バイタルサインの急な変動も生じる。重度の合併症（播種性血管内凝固、呼吸不全、痙攣発作、昏睡など）も報告されている（4.4 項「特別な警告および特別な使用上の注意」も参照のこと）。

*眼障害：*視覚障害（視覚異常、かすみ目など）、緑内障。

*心臓障害：*動悸／頻脈、徐脈、体位性低血圧。

*胃腸障害：*腹痛、食欲不振、便秘、下痢、口内乾燥、消化不良、悪心（嘔吐を伴うことがある）、肝機能異常、味覚倒錯。

皮膚および皮下組織障害：多汗、発汗、光線過敏、皮膚過敏反応（発疹、掻痒感、血管浮腫、蕁麻疹など）、皮膚出血性障害（斑状出血、紫斑など）。

*筋骨格系および結合組織障害：*関節痛、筋肉痛。

*腎および尿路障害：*排尿障害（尿閉、尿失禁、頻尿、夜間頻尿、遺尿など）。

*生殖系および乳房障害：*射精異常（遅発射精）、勃起不全、無オルガスム、高プロラクチン血症、乳汁漏出。

*一般・全身障害および投与部位の状態：*無力症、頭痛、倦怠感、体重増加または体重減少。

薬効分類別の薬理作用：

疫学研究（主に、50 歳以上の患者を対象として実施された研究）では、SSRI および TCA を投与されている患者の骨折のリスクが高いことが示されている。このリスクをもたらす機序は不明である。

フルボキサミンの投与中止後にみられる薬物離脱症状：

フルボキサミンの投与中止（特に、急な投与中止）により、薬物離脱症状が生じることが多い。報告頻度が高かった反応は、浮動性めまい、感覚障害（錯感覚、視覚障害、電気ショック様感覚など）、睡眠障害（不眠、強烈な夢など）、激越・不安、易刺激性、情動不安定、悪心、嘔吐、下痢、発汗、動悸、頭痛、無力症、振戦、錯乱であった。通常、これらの事象は軽度から中等度であり、自己限定性であるが、一部の患者において重度となったり遷延したりする場合がある。したがって、フルボキサミンの投与が不要になった場合には、用量漸減による緩徐な投与中止を行うことが望ましい（4.2 項「用法・用量および投与方法」および 4.4 項「特別な警告および特別な使用上の注意」を参照のこと）。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療専門家は、副作用の疑いをイエローカード副作用報告システム（www.mhra.gov.uk／yellowcard）に報告することが要請される。

4.9 過量投与

症状

症状としては、胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢）、傾眠、浮動性めまいがある。心イベント（頻脈、徐脈、低血圧、心電図変化）、肝機能障害、痙攣、振戦、昏睡、散瞳、呼吸困難、低カリウム血症も報告されている。まれに、セロトニン症候群の所見が発現する場合がある。

フルボキサミンは、過量投与に関する安全域が広い。市場導入から米国でデータが再検討された 2000 年までの間、フルボキサミンの過量投与のみに起因する死亡の報告はきわめてまれであった。1 人の患者が摂取した、記録されているフルボキサミンの最高用量は、12 g である。この患者は完全に回復した。他の薬剤と併用したフルボキサミンの故意の過量投与の場合に、より重篤な合併症がときおり観察された。

処置

フルボキサミンに対する特異的な解毒剤は存在しない。過量投与の場合には、錠剤を摂取した後できるだけ早く胃を空にするとともに、対症療法を実施すること。薬用活性炭の反復使用（必要ならば、浸透圧性緩下剤を併用）も推奨される。強制排尿や透析は、有効でないことが多い。フルボキサミンの過量投与後は、気道を確保して十分な酸素投与および換気を維持するとともに、心律動およびバイタルサインをモニタリングすることが重要である。

単回・短時間の痙攣に対する処置は不要である。頻回・長時間の痙攣は、ジアゼパムまたはロラゼパムの静脈内投与によりコントロールすること。必要に応じて、酸素を投与するとともに、酸塩基平衡および代謝障害を補正すること。これらの処置に反応しない痙攣の場合、フェニトインの静脈内投与が有効なことがある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬。ATC コード：N06AB08。

フルボキサミンの作用機序は、脳ニューロンにおける選択的セロトニン再取り込みの阻害と関連していると考えられている。ノルアドレナリン作用の阻害はわずかである。受容体結合試験において、α アドレナリン作動性受容体、β アドレナリン作動性受容体、ヒスタミン作動性受容体、ムスカリン様コリン作動性受容体、ドパミン作動性受容体、セロトニン作動性受容体に対するフルボキサミンの結合能はわずかであることが実証されている。

8～17 歳の OCD 患者 120 例を対象としたプラセボ対照試験では、10 週後時点の成績はフルボキサミン投与群の方が優れており、集団全体において統計学的に有意な改善が認められた。さらなるサブグループ解析によると、児童では C-YBOCS 評価尺度の改善が認められたが、青年では効果は認められなかった。平均用量は、それぞれ 158 mg/日、168 mg/日であった。

用量反応：

フルボキサミンの用量反応について検討した正式な臨床試験はこれまで実施されていない。ただし、用量漸増が一部の患者に対して有用である可能性があることが臨床上認められている。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

フルボキサミンは、経口投与後、完全に吸収される。投与後 3～8 時間以内に最大血漿中濃度に到達する。初回通過代謝により、平均絶対バイオアベイラビリティは 53%となっている。

フルボキサミンの薬物動態は、同時に行われる食事摂取に影響されない。

分布

フルボキサミンの in vitro 血漿蛋白結合率は 80%である。ヒトにおける分布容積は 25 1/kg である。

代謝

フルボキサミンは、肝臓で高度に代謝される。CYP2D6 は in vitro ではフルボキサミンの代謝に関与している主要なアイソエンザイムであるものの、低代謝型における CYP2D6 の血漿中濃度は通常代謝型と比較して大幅に高くはない。

平均血漿中半減期は、単回投与後は約 13～15 時間であり、反復投与中はそれよりわずかに長く（17～22 時間）、通常は 10～14 日以内に定常状態の血漿中濃度に到達する。

フルボキサミンは、肝臓で（主に、酸化的脱メチル化によって）9 種類以上の代謝物へと高度に変換され、これらは腎臓から排泄される。2 種類の主代謝物の薬理活性は、無視できる程度のものであった。残りの種類の主代謝物は、薬理活性を持たないものと思われる。フルボキサミンは CYP1A2 の強力な阻害剤であり、CYP2C および CYP3A4 の中程度の阻害剤であるが、CYP2D6 に対する阻害作用はわずかである。

フルボキサミンの単回投与後の薬物動態は線形を示す。定常状態の濃度は、単回投与後のデータから算出した濃度より高く、1 日用量が多くなると不均衡に高くなる。

特別な患者群

フルボキサミンの薬物動態は、健康成人・高齢患者・腎機能不全患者の間でほぼ同等である。肝疾患患者では、フルボキサミンの代謝が阻害される。

児童（6～11 歳）におけるフルボキサミンの定常状態の血漿中濃度は、青年（12～17 歳）の 2 倍であった。青年の血漿中濃度は、成人の血漿中濃度とほぼ同等である。

5.3 非臨床安全性データ

フルボキサミンのがん原性または変異原性を示すエビデンスは存在しない。

受胎能に関する動物試験では、ヒトでの曝露量より高い曝露量において、交配行動の減少、精子数の減少、受胎率の低下が認められた。

サルモデルを対象として、乱用、耐性、身体依存の可能性について検討されている。依存現象を示すエビデンスは認められなかった。

6. 製剤学的事項

6.1 添加剤の一覧

マンニトール

アルファー化デンプン

トウモロコシデンプン

フマル酸ステアリルナトリウム

Opadry White Y-1-7000（ヒドロキシプロピルメチルセルロース［HPMC］、ポリエチレングリコール［PEG］、酸化チタン［E171］含有）

6.2 不適合

なし

6.3 有効期間

36 カ月

6.4 保存に関する特別な注意

25℃を超える温度で保存しないこと。元の容器の中で保存すること。

6.5 容器の性質および内容

カートンに 30、60、90 錠が入った、アルミニウム硬箔（20 ミクロン）および PVC フィルム（250 ミクロン）からなるブリスターストリップ。

6.6 廃棄およびその他の取り扱いに関する特別な注意

なし

7. 市販承認取得者

Wockhardt UK Ltd

Ash Road North

Wrexham

LL13 9UF

U.K.

8. 市販承認番号

50 mg：PL 29831/0096

100 mg：PL 29831/0095

9. 初回承認日／承認更新日

2008 年 3 月 3 日

10. 本文の改訂日

2015 年 7 月 21 日

会社の連絡先の詳細

Wockhardt UK Ltd

所在地
Ash Road North, Wrexham Industrial Estate,
Wrexham, LL13 9UF
ファックス番号
+44 (0) 1978 660 130

電話番号
+44 (0)1978 661 261

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET
Fluvoxamine maleate

[redacted]

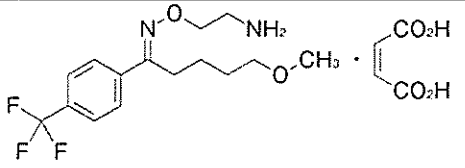
2～15頁を削除した

1.7 同種同効品一覧表

フルボキサミンマレイン酸塩は，薬効分類上「精神神経用剤」に分類される。同じ分類で，現在日本で市販されている抗うつ剤から，塩酸セルトラリン，パロキセチン塩酸塩水和物，エスシタロプラムシュウ酸塩について効能・効果，用法・用量，使用上の注意等をフルボキサミンマレイン酸塩と対比して表 1.7.1～表 1.7.4 に示す。

注意：最新の添付文書を参照ください。

表 1.7.1. 同種同効品一覧表 1

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠 25／ルボックス錠 50／ルボックス錠 75 デプロメール錠 25／デプロメール錠 50／デプロメール錠 75
会社名	アッヴィ合同会社／Meiji Seika ファルマ株式会社
承認年月日	ルボックス錠 25／ルボックス錠 50 デプロメール錠 25／デプロメール錠 50：1999 年 4 月 7 日 ルボックス錠 75／デプロメール錠 75：2008 年 3 月 14 日
再審査年月日 再評価年月日	再審査 2014 年 6 月 27 日
規制区分	処方箋医薬品[注1)] 注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	
剤形・含量	25mg／フィルムコート錠、50mg／フィルムコート錠、75mg／フィルムコート錠
効能・効果	うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害
用法・用量	成人への投与： ・うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害 通常、成人には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 50mg を初期用量とし、1 日 150mg まで増量し、1 日 2 回に分割して経口投与する。 なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。 小児への投与： ・強迫性障害 通常、8 歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1 日 1 回 25 mg の就寝前経口投与から開始する。その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日 50mg を 1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与する。年齢・症状に応じて 1 日 150mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 25mg ずつ行うこと。
警　告	－
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者［「相互作用」の項参照］ (3)ピモジド、チザニジン塩酸塩、ラメルテオンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
効能・効果に関連する使用上の注意	(1)抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照） (2)強迫性障害（小児）に本剤を投与する場合は、保護者又はそれに代わる適切な者等に自殺念慮や自殺企図があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠25／ルボックス錠50／ルボックス錠75 デプロメール錠25／デプロメール錠50／デプロメール錠75
	(3)社会不安障害の診断は、DSM※等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 ※DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル） (4)類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「小児等への投与」の項参照）
用法・用量に関連する使用上の注意	**［全効能共通］** 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。 ［強迫性障害（小児）］ 本剤投与により自殺念慮、自殺企図があらわれる可能性がある。本剤投与中は定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と投与しないこと。（「効能・効果に関連する使用上の注意」、「その他の注意」の項参照）
使用上の注意	**(1) 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） 1）肝障害のある患者［本剤の AUC が増大又は半減期が延長する。］ 2）重篤な腎障害のある患者[排泄が遅延するおそれがある。］ 3）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣を起こすことがある。］ 4）自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］ 5）躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］ 6）脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］ 7）衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状を増悪させることがある。］ 8）心疾患のある患者［房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。（「高齢者への投与」の項参照）］ 9）出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者［出血傾向が増強するおそれがある。］ 10）緑内障又は眼内圧亢進のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠25／ルボックス錠50／ルボックス錠75 デプロメール錠25／デプロメール錠50／デプロメール錠75

11）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
12）小児［「小児等への投与」の項参照］
13）女児［11歳以下の女性では、男性及び12歳以上の女性と比較して本剤のAUC及びC_{max}が増大する。（「薬物動態」の項参照）］

（2）重要な基本的注意

1）眠気、意識レベルの低下・意識消失等の意識障害が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。**
2）**うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、**このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
3）不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、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、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
4）自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
5）家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
6）投与量の急激な減少ないし投与の中止により、頭痛、嘔気、めまい、不安感、不眠、集中力低下等があらわれることが報告されているので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

（3）相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素CYP2D6が関与していると考えられている。また、本剤は肝薬物代謝酵素のうちCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4を阻害し、特にCYP1A2、CYP2C19の阻害作用は強いと考えられている。

1）［併用禁忌］（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩 （エフピー）	両薬剤の作用が増強されることがあるので、MAO阻害剤の中止後、本剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤投与後MAO阻害剤に切り替える場合は、少なくとも1週間以上の間隔をあけること。 なお、本剤の類薬とMAO阻害剤との併用によりセロトニン症候群があらわれたとの報告[注]がある。	脳内セロトニン濃度が高まるためと考えられる。
ピモジド （オーラップ）	ピモジドの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）等の心血管系の副作用が発現するおそれがある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
チザニジン塩酸塩 （テルネリン）	チザニジンの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、著しい血圧低下等の副作用が発現するおそれがある。	
ラメルテオン （ロゼレム）	ラメルテオンの最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により同剤の作用が強くあらわれるおそれがある。	

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠25／ルボックス錠50／ルボックス錠75 デプロメール錠25／デプロメール錠50／デプロメール錠75

※：外国報告

2) ［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム、L-トリプトファン含有製剤（アミノ酸製剤、経腸成分栄養剤等） トリプタン系薬剤（スマトリプタンコハク酸塩等） 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）等 セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれるおそれがあるので、減量するなど、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。	セロトニン作用を相互に増強させるためと考えられる。
抗てんかん剤 フェニトイン、カルバマゼピン 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ベンゾジアゼピン系薬剤 アルプラゾラム ブロマゼパム ジアゼパム等 オランザピン クロザピン ロピニロール塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 シルデナフィルクエン酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長、又はAUCを増加させることがある。
β－遮断剤 プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの血中濃度上昇によると考えられる徐脈、低血圧等が報告されているので、注意して投与すること。	
キサンチン系気管支拡張剤 テオフィリン等	テオフィリンのクリアランスを1/3に低下させることがあるので、テオフィリンの用量を1/3に減量するなど、注意して投与すること。なお、併用により、めまい、傾眠、不整脈等があらわれたとの報告がある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長、又はAUCを増加させることがある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
クマリン系抗血液凝固剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が上昇することが報告されているので、プロトロンビン時間を測定し、ワルファリンの用量を調節するなど、注意して投与すること。	
ゾルピデム酒石酸塩	ゾルピデムの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠25／ルボックス錠50／ルボックス錠75 デプロメール錠25／デプロメール錠50／デプロメール錠75

メサドン塩酸塩	メサドンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	機序不明
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ薬 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリンカリウム等	皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されているので、注意して投与すること。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は、飲酒を避けさせることが望ましい。	相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

（4）副作用

承認時

うつ病・うつ状態、強迫性障害

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした臨床試験712例中、306例（43.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、嘔気・悪心84件（11.8%）、眠気69件（9.7%）、口渇51件（7.2%）、便秘36件（5.1%）、倦怠感23件（3.2%）等であった。

社会不安障害

社会不安障害患者を対象とした臨床試験253例中、209例（82.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、眠気111件（43.9%）、嘔気・悪心88件（34.8%）、倦怠感46件（18.2%）、腹痛31件（12.3%）、口渇30件（11.9%）等であった。

強迫性障害（小児）

強迫性障害患者を対象とした臨床試験19例中、6例（31.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、嘔気・悪心3件（15.8%）、眠気2件（10.5%）、食欲不振2件（10.5%）であった。

再審査終了時

うつ病・うつ状態、強迫性障害

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした使用成績調査2,935例中、600例（20.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、嘔気・悪心213件（7.3%）、眠気103件（3.5%）、腹痛65件（2.2%）、食欲不振61件（2.1%）、頭痛31件（1.1%）等であった。

社会不安障害

社会不安障害患者を対象とした長期特定使用成績調査1,790例中、326例（18.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、嘔気・悪心112件（6.3%）、眠気85件（4.7%）、腹痛28件（1.6%）、便秘22件（1.2%）、不眠20件（1.1%）、下痢20件（1.1%）等であった。

1）重大な副作用

①痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想（各0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②意識レベルの低下・意識消失等の**意識障害**（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

③**ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④**セロトニン症候群**（0.1%未満）があらわれることがあるので、錯乱、発熱、ミオクローヌス、振戦、協調異常、発汗等の副作用が発現した場合は投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作用薬との併用において、昏睡状態となり、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

⑤向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬等）との併用により、**悪性症候群**（0.1%未満）があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠25／ルボックス錠50／ルボックス錠75 デプロメール錠25／デプロメール錠50／デプロメール錠75

全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

⑥**白血球減少**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%未満）があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、総ビリルビン等の著しい上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）があらわれることがあるので、肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）があらわれることがあるので、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

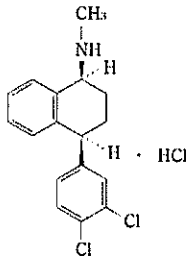
下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注2]
精神神経系	眠気	めまい・ふらつき・立ちくらみ、振戦・アカシジア様症状・顎の不随意運動・開口障害・頬筋の痙攣等の錐体外路障害、頭痛、不眠、頭がボーっとする、集中力低下、あくび、抑うつ感、焦燥感、不安感、眩暈、気分高揚、昏睡障害、しびれ、異常感覚・冷感、性欲障害	ぼんやり、記憶減退、動作緩慢、圧迫感、神経過敏、舌痺痛、運動失調、知覚異常	激越
循環器	－	動悸、血圧上昇	頻脈、低血圧、起立性低血圧、徐脈	－
過敏症	－	発疹、瘙痒感	蕁麻疹、湿疹	光線過敏性反応
血液	－	白血球減少、ヘモグロビン減少、血清鉄低下、貧血	血清鉄上昇、紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血	－
肝臓	－	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P上昇等の肝機能障害	－	－
消化器	嘔気・悪心	口渇、便秘、嘔吐、下痢、腹痛、腹部膨満感、食欲不振、消化不良	空腹感、口腔内粘膜潰瘍	－
泌尿器	－	排尿困難、排尿障害、尿蛋白陽性	頻尿、乏尿、BUN上昇、尿閉	尿失禁
血清電解質	－	－	血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血中ナトリウム低下	低ナトリウム血症
その他	－	倦怠感、脱力感、胸痛、熱感、ほてり、発汗、耳鳴、CK（CPK）上昇、勃起障害・射精障害等の性機能異常	上肢の虚脱、息切れ、灼熱感、視調節障害、眼痛、眼圧迫感、眼がチカチカする、鼻閉、苦味、歯がカチカチする、体重増加、脱毛、乳汁漏出、月経異常、関節痛、筋肉痛、浮腫、発熱、しゃっくり、味覚異常	高プロラクチン血症、散瞳、緑内障

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠25／ルボックス錠50／ルボックス錠75 デプロメール錠25／デプロメール錠50／デプロメール錠75
	注2）自発報告のため頻度不明 **（5）高齢者への投与** 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等がおこるおそれがあるので、増量に際しては、用量等に注意して慎重に投与すること。また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されているので、注意すること。なお、因果関係は不明であるが、心疾患のある高齢者において、房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。 **（6）妊婦、産婦、授乳婦等への投与** 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。また、投与中に妊娠が判明した場合は投与を中止することが望ましい。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 ①妊娠末期に本剤を投与された妊婦から出生した新生児において、呼吸困難、振戦、筋緊張異常、痙攣、易刺激性、傾眠傾向、意識障害、嘔吐、哺乳困難、持続的な泣き等の症状が発現したとの報告がある。なお、これらの症状は、薬物離脱症状として報告される場合もある。 ②海外の疫学調査において、妊娠中に他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2－4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2－8.3）であった。］ 2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］ **（7）小児等への投与** 1)うつ病・うつ状態及び社会不安障害： 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（低出生体重児、新生児、乳児、幼児については使用経験がなく、小児については使用経験が少ない。） 強迫性障害： 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は8歳未満の小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。） 2)本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。（強迫性障害を除く） 3)類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。 4)海外では強迫性障害の小児にSSRIを投与し、食欲低下と体重減少・増加が発現したとの報告があるので、小児に長期間本剤を服用させる場合には、身長、体重の観察を行うこと。 **（8）過量投与** 徴候・症状：特徴的な症状は、悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状、眠気及びめまいである。その他に頻脈・徐脈・低血圧等の循環器症状、肝機能障害、痙攣及び昏睡がみられる。 処置：特異的な解毒剤は知られていない。直ちに胃洗浄を行い、対症療法を行うこと。活性炭の投与が推奨される。強制排尿や透析はほとんど無効である。 **（9）適用上の注意** **1）薬剤交付時** ＰＴＰ包装の薬剤はＰＴＰシートから取り出して服用するよう指導すること。（ＰＴＰシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） **2）服用時** 十分な水とともに服用し、かみ砕かないよう指導すること（かみ砕くと苦みがあり、舌のしびれ感があらわれることがある）。 **（10）その他の注意** 1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、

一般的名称	フルボキサミンマレイン酸塩
販売名	ルボックス錠25／ルボックス錠50／ルボックス錠75 デプロメール錠25／デプロメール錠50／デプロメール錠75
	自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。 2) サルを用いた身体依存性及び精神依存性試験の結果、依存性は認められなかった。しかし、本剤は中枢神経系用剤であることから、誤用、気分転換などの使用を防止するため、本剤の誤用あるいは乱用の徴候についての観察を十分に行うことが望ましい。 3) 因果関係は不明であるが、自殺、心筋梗塞、AVブロック、動脈瘤、肺塞栓症・肺炎・出血性胸膜炎等の呼吸器系障害、再生不良性貧血、脳内出血、肺高血圧症、低ナトリウム血症、腫瘍又はがん、膵炎、糖尿病による死亡例が報告されている。 4) 国内の臨床試験における副作用として嘔気・悪心が11.8%に認められたが、その半数は服用の中止又は減量を要さず、服用を継続するうちに消失した。特別の対症療法は定まっていないが、ドンペリドンやメトクロプラミド等嘔気に対して汎用される薬剤により、症状が消失した例も報告されている。 5) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。 6) 海外で実施された臨床試験において、他の選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。
添付文書の作成年月日	－

表 1.7.2.　　同種同効品一覧表 2

一般的名称	塩酸セルトラリン
販売名	ジェイゾロフト錠 25mg／ジェイゾロフト錠 50mg／ジェイゾロフト錠 100mg ジェイゾロフト OD 錠 25mg／ジェイゾロフト OD 錠 50mg／ジェイゾロフト OD 錠 100mg
会社名	ファイザー株式会社
承認年月日	ジェイゾロフト錠 25mg／ジェイゾロフト錠 50mg ：2006 年 4 月 20 日 ジェイゾロフト錠 100mg ：2014 年 2 月 17 日 ジェイゾロフト OD 錠 25mg／ジェイゾロフト OD 錠 50mg／ ジェイゾロフト OD 錠 100mg ：2014 年 7 月 24 日
再審査年月日 再評価年月日	—
規制区分	劇薬 処方箋医薬品(注) 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	
剤形・含量	25mg／フィルムコート錠、50mg／フィルムコート錠、100mg／フィルムコート錠、 25mg／OD 錠、50mg／OD 錠、100mg／OD 錠、
効能・効果	うつ病・うつ状態、パニック障害、外傷後ストレス障害
用法・用量	通常、成人にはセルトラリンとして 1 日 25mg を初期用量とし、1 日 100mg まで漸増し、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 100mg を超えない範囲で適宜増減する。
警　告	—
禁忌（次の患者には投与しないこと）	（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （2）MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 14 日間以内の患者［「相互作用」の項参照］ （3）ピモジドを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［「その他の注意」の項参照］ 2. 海外で実施された 6～17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［「小児等への投与」の項参照］ 3.外傷後ストレス障害の診断は、DSM*等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 *DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）
用法・用量に関連する使用上の注意	1.本剤の投与量は、予想される効果を十分に考慮し、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。［「臨床成績」の項参照］ 2.外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。 ［ジェイゾロフト OD 錠のみ］ 3.本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲みこむこと。［「適用上の注意」の項参照］

一般的名称	塩酸セルトラリン
販売名	ジェイゾロフト錠25mg／ジェイゾロフト錠50mg／ジェイゾロフト錠100mg ジェイゾロフトOD錠25mg／ジェイゾロフトOD錠50mg／ジェイゾロフトOD錠100mg
使用上の注意	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** （1）肝機能障害のある患者［血中濃度半減期が延長し、AUC及びC_{max}が増大することがある。（「薬物動態」の項参照）］ （2）躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］ （3）自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］ （4）脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］ （5）衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状を増悪させることがある。］ （6）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすことがある。］ （7）QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者［QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こす可能性がある。］ （8）出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者［鼻出血、胃腸出血、血尿等が報告されている。］ （9）緑内障又はその既往歴のある患者［眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。］ （10）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ （11）小児［「小児等への投与」の項参照］ **2.重要な基本的注意** （1）うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 （2）不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、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、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 （3）自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。 （4）家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 （5）眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。 （6）投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。 **3.相互作用** 本剤は肝代謝酵素CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6及びCYP3A4等で代謝される。［「薬物動態」の項参照］ **（1）併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー）	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合、また本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をおくこと。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
ピモジド（オーラップ）	ピモジドとの併用により、	機序不明

一般的名称	塩酸セルトラリン
販売名	ジェイゾロフト錠25mg／ジェイゾロフト錠50mg／ジェイゾロフト錠100mg ジェイゾロフトOD錠25mg／ジェイゾロフトOD錠50mg／ジェイゾロフトOD錠100mg

	ピモジドのAUC及びC_{max}がそれぞれ1.4倍増加したとの報告がある。 ピモジドはQT延長を引き起こすことがあるので本剤と併用しないこと。	

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リネゾリド	セロトニン症候群の症状（錯乱、協調運動障害、血圧上昇等）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	リネゾリドは非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
5-$HT_{1B/1D}$受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩 ゾルミトリプタン エレトリプタン臭化水素酸塩	脱力、反射亢進、協調運動障害、錯乱、不安、焦燥、興奮があらわれることがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。
トラマドール メサドン ペンタゾシン	セロトニン作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤はセロトニン作用を有する。
L-トリプトファンを含有する製剤 アミノ酸製剤 経腸成分栄養剤		L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品		セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）はセロトニン作用を有する。
炭酸リチウム	セロトニンに関連した副作用（振戦等）が増大するおそれがある。	相互に作用を増強させるおそれがある。
三環系抗うつ剤 クロミプラミン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩	薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害することがある。
ワルファリン	ワルファリンのプロトロンビン反応時間曲線下面積が軽度増加（8%）したとの報告がある。 本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。	機序不明
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリン等	異常出血（鼻出血、胃腸出血、血尿等）が報告されているので、注意して投与すること。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増大することがある。
血糖降下薬 トルブタミド	トルブタミドのクリアランスが減少（16%）したとの報告がある。	本剤がこの薬剤の代謝を阻害するためと考えられる。

一般的名称	塩酸セルトラリン
販売名	ジェイゾロフト錠25mg／ジェイゾロフト錠50mg／ジェイゾロフト錠100mg ジェイゾロフトOD錠25mg／ジェイゾロフトOD錠50mg／ジェイゾロフトOD錠100mg

シメチジン	本剤のAUC及びC_{max}の増大（50%、24%）及び$t_{1/2}$の延長（26%）がみられたとの報告がある。	本剤の代謝が阻害されたためと考えられる。
アルコール（飲酒）	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4.副作用

承認時までのうつ病・うつ状態患者及びパニック障害患者を対象とした国内臨床試験において、本剤が投与された総症例1478例中881例（59.6%）に2075件の副作用が発現した。主な副作用は、悪心（18.9%）、傾眠（15.2%）、口内乾燥（9.3%）、頭痛（7.8%）、下痢（6.4%）、浮動性めまい（5.0%）等であった。

（1）重大な副作用

1）セロトニン症候群（頻度不明[注]）：
不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

2）悪性症候群（頻度不明[注]）：
無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

3）痙攣（頻度不明[注]）、**昏睡**（頻度不明[注]）：
痙攣、昏睡があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）肝機能障害（頻度不明[注]）：
肝不全、肝炎、黄疸があらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明[注]）：
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

6）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注]）：
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7）アナフィラキシー（頻度不明[注]）：
アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8）QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）（頻度不明[注]）：
QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告又は海外での報告のため頻度不明

（2）その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明[注]
精神系	睡眠障害（不眠等）、錯乱状態	悪夢、易刺激性、易興奮性、うつ病、躁病、精神症、多幸症、リビドー減退、記憶障害、注意力障害	攻撃的反応、不安、焦燥、興奮、幻覚
神経系	傾眠、頭痛、浮動性めまい、振戦、感覚減退	起立性めまい、味覚異常、頭部不快感、運動障害（アカシジア、錐体外路症状、運動過多、歯ぎし	不随意性筋収縮、ジスキネジー、ジストニー、片頭痛、失神

一般的名称	塩酸セルトラリン
販売名	ジェイゾロフト錠25mg／ジェイゾロフト錠50mg／ジェイゾロフト錠100mg ジェイゾロフトOD錠25mg／ジェイゾロフトOD錠50mg／ジェイゾロフトOD錠100mg

		り、歩行異常等）、錯感覚	
感覚器		調節障害、視覚異常（霧視、羞明、視力低下等）、耳鳴、耳閉感、回転性眩暈	散瞳
循環器	動悸	起立性低血圧、血圧低下、血圧上昇、頻脈	
肝臓	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加	LDH増加、Al-P増加、総ビリルビン増加、直接ビリルビン増加	
血液		白血球数増加又は減少、単球増加、血小板数減少、出血傾向（鼻出血、胃腸出血、血尿等）	血小板機能異常、紫斑、斑状出血、皮下出血
消化器系	悪心・嘔吐、口内乾燥、下痢・軟便、便秘、腹部不快感、腹痛、腹部膨満、消化不良、食欲不振	胃腸障害、食欲亢進	膵炎
過敏症	発疹	蕁麻疹、そう痒症、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫	光線過敏性反応
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿閉、頻尿、性機能障害（射精遅延、持続勃起症等）、月経障害	尿失禁・夜尿、乳汁漏出症、女性化乳房
筋・骨格系		背部痛、関節痛、筋緊張異常（筋硬直、筋緊張亢進、筋痙攣等）	
代謝・内分泌		総蛋白減少、総コレステロール増加、尿糖、尿蛋白	甲状腺機能低下症、低ナトリウム血症、高プロラクチン血症、血糖異常
その他	倦怠感、多汗（発汗、寝汗等）	無力症、熱感、異常感、胸痛、胸部圧迫感、疲労、発熱、ほてり、悪寒、体重減少、体重増加、末梢性浮腫、あくび、脱毛症	気管支痙攣

注：自発報告又は海外での報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等がおこるおそれがある。高齢者においては、肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

1）妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIが投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

2）海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含むSSRIを投与された婦人が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった。］

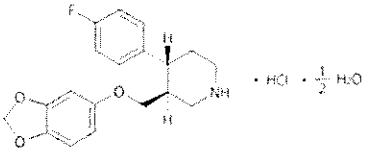
（2）授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］

7. 小児等への投与

（1）低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は国内で確立していない

一般的名称	塩酸セルトラリン
販売名	ジェイゾロフト錠25mg／ジェイゾロフト錠50mg／ジェイゾロフト錠100mg ジェイゾロフトOD錠25mg／ジェイゾロフトOD錠50mg／ジェイゾロフトOD錠100mg
	（使用経験がない）。 （2）海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤群でみられた自殺企図［1.1%（2/189例）］は、プラセボ群［1.1%（2/184例）］と同様であり、自殺念慮は本剤群で1.6%（3/189例）にみられた。これらの事象と本剤との関連性は明らかではない（海外において本剤は小児大うつ病性障害患者に対する適応を有していない）。 （3）海外で実施された6～17歳の外傷後ストレス障害（DSM-IV*における分類）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。当該試験にて自殺企図はみられなかったが、自殺念慮は本剤群でのみ4.5%（3/67例）にみられた（海外において本剤は小児外傷後ストレス障害患者に対する適応を有していない）。 ＊DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル） **8. 過量投与** 本剤の過量投与、又は本剤の過量投与と他剤やアルコールとの併用による死亡例が海外で報告されている。過量投与による症状は、傾眠、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、頻脈、振戦、不安、焦燥、興奮、浮動性めまいのようなセロトニン性の副作用であり、まれに昏睡が認められた。 **処置**：特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。 **9. 適用上の注意** （1）**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **10. その他の注意** （1）海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。 （2）主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。 （3）海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。 （4）電気けいれん療法との併用については、その有効性及び安全性が確立されていない。
添付文書の作成年月日	2015年3月改訂（第13版）

表 1.7.3.　　同種同効品一覧表 3

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物
販売名	パキシル錠 5mg／パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	パキシル錠 5mg：2010 年 7 月 13 日 パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg ：2000 年 9 月 22 日
再審査年月日 再評価年月日	再審査 2011 年 3 月 25 日（強迫性障害） 2013 年 12 月 19 日（うつ病・うつ状態、パニック障害） 2016 年 6 月 24 日（社会不安障害）
規制区分	劇薬 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	
剤形・含量	5mg／フィルムコート錠、10mg／フィルムコート錠、20mg／フィルムコート錠
効能・効果	うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害
用法・用量	**うつ病・うつ状態** 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20～40mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。 **パニック障害** 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 30mg を経口投与する。投与は 1 回 10mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 30mg を超えない範囲で適宜増減する。 **強迫性障害** 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は 1 回 20mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 50mg を超えない範囲で適宜増減する。 **社会不安障害** 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20mg を経口投与する。投与は 1 回 10mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。 **外傷後ストレス障害** 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。
警　告	海外で実施した 7～18 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。 （「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） 3. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。 （「警告」及び「その他の注意」の項参照） 2. 社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、DSM[※]等の適切な診断基準に基づき慎

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物
販売名	パキシル錠 5mg／パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg
	重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 ※DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。（「薬物動態」の項参照） 2. 外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。
使用上の注意	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** （1）躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］ （2）自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］ （3）脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］ （4）衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状を増悪させることがある。］ （5）てんかんの既往歴のある患者［てんかん発作があらわれることがある。］ （6） 緑内障のある患者［散瞳があらわれることがある。］ （7）抗精神病剤を投与中の患者［悪性症候群があらわれるおそれがある。］（「相互作用」の項参照） （8） 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） （9）出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者［皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。］（「相互作用」の項参照） **2.重要な基本的注意** （1）眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。 （2）うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。 （3）不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、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、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 （4）若年成人（特に大うつ病性障害患者）において、本剤投与中に自殺行動（自殺既遂、自殺企図）のリスクが高くなる可能性が報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。（「その他の注意」の項参照） （5）自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。 （6）家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 （7）大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。 （8）投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヵ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。 本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物
販売名	パキシル錠 5mg／パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg

1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヵ月かけて徐々に減量すること。
2) 減量又は中止する際には 5mg 錠の使用も考慮すること。
3) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。

(9) 原則として、5mg 錠は減量又は中止時のみに使用すること。

(10) 本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 塩酸セレギリン塩酸塩 エフピー	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には投与しないこと。また、本剤の投与中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の投与を開始しないこと。（「重大な副作用」の項参照）	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
ピモジド オーラップ	QT 延長、心室性不整脈（torsades de pointes を含む）等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ピモジド（2mg）と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤（スマトリプタン等） セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤又は食品等 トラマドール、フェンタニル、リネゾリド、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort,セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。 これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。 （「重大な副作用」の項参照）	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）		メチルチオニニウム塩化物水和物は MAO 阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される。
フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン リスペリドン	これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照） これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 本剤とペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物		
販売名	パキシル錠 5mg／パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg		
	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	血中濃度が約 6 倍増加したことが報告されている。 本剤とリスペリドンとの併用により、リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が約 1.4 倍増加したことが報告されている。
	抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩フレカイニド酢酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	
	β-遮断剤 チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	
	メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、メトプロロールの(S)-体及び(R)-体の $T_{1/2}$ がそれぞれ約 2.1 及び 2.5 倍、AUC がそれぞれ約 5 及び 8 倍増加したことが報告されている。
	アトモキセチン	併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。
	タモキシフェン	タモキシフェンの作用が減弱されるおそれがある。 併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある。
	キニジン シメチジン	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約 50%増加したことが報告されている。
	フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。フェノバルビタールとの併用により、本剤の AUC 及び $T_{1/2}$ がそれぞれ平均 25 及び 38%減少したことが報告されている。
	ホスアンプレナビルとリトナビルの併用時	本剤の作用が減弱するおそれがある。	作用機序は不明であるが、ホスアンプレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約 60%減少したことが報告されている。
	ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
	ジゴキシン	ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがある。	健康人において、本剤によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。
	止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリン等 **出血症状の報告のある薬剤** フェノチアジン系抗精神病	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物
販売名	パキシル錠 5mg／パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg

剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等		
アルコール（飲酒）	本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4. 副作用

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、総症例 1424 例中 975 例（68.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠 336 例（23.6%）、嘔気 268 例（18.8%）、めまい 182 例（12.8%）、頭痛 133 例（9.3%）、肝機能検査値異常 120 例（8.4%）、便秘 113 例（7.9%）であった（承認時）。

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査において、6482 例中 1453 例（22.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 500 例（7.7%）、傾眠 389 例（6.0%）、めまい 107 例（1.7%）、便秘 95 例（1.5%）であった（再審査終了時）。

（1）重大な副作用

1）**セロトニン症候群**（0.04%）：不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクローヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

2）**悪性症候群**（0.03%）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

3）**錯乱、幻覚、せん妄、痙攣**（0.10%）：錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。

4）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑**（頻度不明[注1),2)]）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（0.01%）：主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

6）**重篤な肝機能障害**（頻度不明[注1),2)]）：肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

7）**横紋筋融解症**（頻度不明[注1)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

8）**汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**（0.46%）：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9）**アナフィラキシー**（頻度不明[注1),2)]）：アナフィラキシー（発疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

	1%～10%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
全身症状	倦怠（感）	ほてり、無力症、疲労、発熱、悪寒	
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	振戦、神経過敏、知覚減退、躁病反応、感情鈍麻、錐体外路障害、あくび、アカシジア[注3)]、味覚異常、異	

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物
販売名	パキシル錠5mg／パキシル錠10mg／パキシル錠20mg

		常な夢（悪夢を含む）、激越、健忘、失神、緊張亢進、離人症、レストレスレッグス症候群	
消化器	嘔気、便秘、食欲不振、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、起立性低血圧、頻脈	
過敏症		発疹、瘙痒、蕁麻疹、血管浮腫、紅斑性発疹、光線過敏症	
血液		白血球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、赤血球減少、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）	
肝臓	肝機能検査値異常（ALT（GPT）、AST（GOT）、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性等）		
腎臓・泌尿器		BUN上昇、尿沈渣（赤血球、白血球）、尿蛋白、排尿困難、尿閉、尿失禁	
眼		霧視、視力異常、散瞳	急性緑内障[注2)]
その他	性機能異常（射精遅延、勃起障害等）[注4)]、発汗	総コレステロール上昇、排尿困難、体重増加、尿閉、血清カリウム上昇、総蛋白減少、霧視、尿失禁、視力異常、乳汁漏出、末梢性浮腫、散瞳	急性緑内障[注2)]、高プロラクチン血症[注5)]、月経障害（不正子宮出血、無月経等）

発現頻度は、承認時までの臨床試験並びにうつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者、社会不安障害患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査の結果をあわせて算出した。
注1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注2）海外での頻度：0.01%未満
注3）内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。
注4）強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において95例中6例（6.3%）に射精遅延等の性機能異常が認められた。
注5）海外での頻度：0.1%未満

5. 高齢者への投与

高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、高齢者において抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること（「重大な副作用」及び「慎重投与」の項参照）。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）**妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。（「重要な基本的注意（10）」参照）

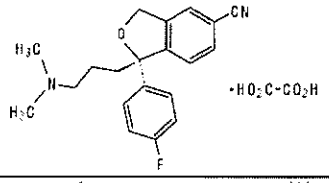
[1)海外の疫学調査において、妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち1つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。

2)妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物
販売名	パキシル錠 5mg／パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg
	3)海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2-8.3）であった。］ （2）**授乳婦** ：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［母乳中に移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］ **7. 小児等への投与** （1）小児等に対する安全性は確立していない。また、長期投与による成長への影響については検討されていない。 （2）海外で実施した 7～18 歳の大うつ病性障害患者（DSM-IV における分類）を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。（「警告」の項参照） また、7～18 歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。 本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に 12～18 歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は 12 歳未満の患者で観察された。 本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定（涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等）、腹痛 **8. 過量投与** **徴候・症状**：外国において、本剤単独 2000mg までの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。 過量投与後にみられる主な症状は、「副作用」の項にあげる症状の他、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。 飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。 **処置**：特異的な解毒剤は知られていないので、必要に応じて胃洗浄等を行うとともに、活性炭投与等適切な療法を行うこと。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **10. その他の注意** （1）海外において、1 日量 10mg ずつ 1 週間間隔で減量し 20mg で 1 週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は 30%、プラセボ群は 20%であった。さらに 10mg まで減量する漸減法を実施した 7～18 歳の患者が対象の試験では本剤 32%、プラセボ群 24%であった。（「重要な基本的注意（8）」参照） （2）海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。 （3）海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較して本剤投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった（本剤投与群 3455 例中 11 例（0.32%）、プラセボ群 1978 例中 1 例（0.05%））。なお、本剤投与群での報告の多くは 18～30 歳の患者であった。（「重要な基本的注意（4）」参照） （4）主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

一般的名称	パロキセチン塩酸塩水和物
販売名	パキシル錠 5mg／パキシル錠 10mg／パキシル錠 20mg
	（5）海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。
添付文書の作成年月日	2016 年 9 月改訂（第 28 版）

表 1.7.4.　　同種同効品一覧表 4

一般的名称	エスシタロプラムシュウ酸塩
販売名	レクサプロ錠 10mg
会社名	持田製薬株式会社
承認年月日	2011 年 4 月 22 日（うつ病・うつ状態） 2015 年 11 月 20 日（社会不安障害）
再審査年月日 再評価年月日	-
規制区分	劇薬 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	
剤形・含量	10mg／フィルムコーティング錠
効能・効果	うつ病・うつ状態、社会不安障害
用法・用量	通常、成人にはエスシタロプラムとして 10mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行い、1 日最高用量は 20mg を超えないこととする。
警　告	－
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤を投与中あるいは投与中止後 14 日間以内の患者（「相互作用」の項参照） 3. ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 4. QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）[心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心電図 QT 間隔の過度な延長を起こすことがある。]
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照） 2. 海外で実施された 6～17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において、6～11 歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 12 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「小児等への投与」の項参照） 3. 社会不安障害の診断は、DSM*等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 *DSM：American Psychiatric Association(米国精神医学会)の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。 2. 肝機能障害患者、高齢者、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（ Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mg を上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。（「慎重投与」「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エスシタロプラムシュウ酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>レクサプロ錠 10mg</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、うっ血性心不全、低カリウム血症の患者［本剤の投与により QT が延長する可能性がある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照）
(3) 高度の腎機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照）
(4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］
(5) 躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］
(6) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状が増悪することがある。］
(7) 衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状が増悪することがある。］
(8) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすことがある。］
(9) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者［出血傾向が増強するおそれがある。］
(10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(11) 小児（「小児等への投与」の項参照）
2.重要な基本的注意
(1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、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、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
(3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。
(4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
(5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
(6) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
(7) 本剤投与により QT 延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。
3. 相互作用
本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C19 で代謝され、CYP2D6 及び CYP3A4 も代謝に関与している。（「薬物動態」の項参照）

（1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤
セレギリン塩酸塩
エフピー</td><td>セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 14 日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後に MAO 阻害剤を投与する場合には、14 日間以上の間隔をあけること。</td><td>セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。</td></tr>
<tr><td>ピモジド
オーラップ</td><td>本剤のラセミ体であるシタロプラムとピモジドとの併用により、QT 延長が発現したとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	エスシタロプラムシュウ酸塩
販売名	レクサプロ錠10mg

	（「薬物動態」の項参照）	

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタン等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン前駆物質（L-トリプトファン）含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。 （「重大な副作用」の項参照）	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）		メチルチオニニウム塩化物水和物はMAO阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される。
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 等 フェノチアジン系抗精神病剤 リスペリドン ブチロフェノン系抗精神病剤 ハロペリドール 抗不整脈剤 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。
β遮断剤 メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、メトプロロールを減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。 （「薬物動態」の項参照）	シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。 （「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することによると考えられる。
ワルファリン	本剤のラセミ体であるシタロプラムとワルファリンとの併用により、ワルファリンのプロトロンビン時間が軽度延長（約5%）したとの報告がある。 本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。（「薬物動態」の項参照）	機序不明
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤	出血傾向が増強することがある。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤

一般的名称	エスシタロプラムシュウ酸塩
販売名	レクサプロ錠 10mg

フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリン 等		との併用により出血傾向が増強することがある。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。	他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4. 副作用

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験（4 試験）及び社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験（2 試験）において、総症例 1099 例中、717 例（65.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは傾眠 248 例（22.6%）、悪心 228 例（20.7%）、浮動性めまい 93 例（8.5%）、頭痛 90 例（8.2%）、口渇 69 例（6.3%）、倦怠感 63 例（5.7%）等であった。（承認時）

うつ病・うつ状態患者における製造販売後調査において、3703 例中 584 例（15.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心 178 例（4.8%）、傾眠 101 例（2.7%）、倦怠感 36 例（1.0%）等であった。（第 6 回安全性定期報告時）

（1）重大な副作用

1）**痙攣**（1%未満）

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**（頻度不明）

低ナトリウム血症、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

3）**セロトニン症候群**（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクローヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

4）**QT 延長**（頻度不明）、**心室頻拍（torsades de pointes を含む）**（頻度不明）

QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明[注2)]
全身症状	倦怠感	異常感	無力症、浮腫、熱感、発熱、悪寒、疲労、体重増加、体重減少	
過敏症[注1)]			発疹、湿疹、蕁麻疹、瘙痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	あくび、不眠症、体位性めまい、感覚鈍麻、易刺激性（いらいら感、焦燥）	アカシジア、睡眠障害、異常夢（悪夢を含む）、激越、不安、錯乱状態、躁病、落ち着きのなさ、錯感覚（ピリピリ感等）、振戦、リビドー減退、歯ぎしり	パニック発作、精神運動不穏、失神、幻覚、神経過敏、離人症、ジスキネジー、運動障害、無オルガズム症
消化器	悪心、口渇	腹部不快感、下痢、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘	腹部膨満、胃炎、食欲亢進、消化不良	
循環器		動悸	起立性低血圧、QT 延長	頻脈、徐脈
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロ	出血傾向（斑状出血、消化管出血

一般的名称	エスシタロプラムシュウ酸塩
販売名	レクサプロ錠10mg

			ピン減少、白血球増加、血小板増加、血小板減少、鼻出血	等)
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P ・γ GTP ・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常		肝炎
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、肩こり、こわばり	
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿蛋白陽性、射精障害	頻尿、尿閉、不正出血、勃起不全、射精遅延	持続勃起症、月経過多
その他		回転性めまい、耳鳴、多汗症	副鼻腔炎、味覚異常、脱毛、コレステロール上昇、血中ナトリウム低下、乳汁漏出、胸部不快感、寝汗、盗明、霧視、過換気、尿糖陽性	視覚異常、散瞳

発現頻度は、承認時（うつ病・うつ状態及び社会不安障害）までの臨床試験の結果を合わせて算出した。
注1）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2）製造販売後の自発報告等又は海外での報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与
高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められているので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。
1）生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量を超える高い曝露により胎児毒性（体重減少、骨化遅延）及び出生児の死亡率の増加が認められた。なお、動物実験（ラット）において、催奇形作用は認められていない。
2）本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。
3）妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIを投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。
4）海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった。］
（2）授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与
（1）低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。
（2）海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害（DSM-IVにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、6～11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある。

一般的名称	エスシタロプラムシュウ酸塩
販売名	レクサプロ錠 10mg
	8. 過量投与 **（1）徴候・症状** 海外において、本剤 1000mg を超える過量投与が報告されている。また、本剤を過量投与した患者において、死亡例が海外で報告されている。主な症状として、中枢神経障害（めまい、振戦、不安、焦燥、興奮、セロトニン症候群、痙攣、昏睡）、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、心血管障害（低血圧、頻脈、QT 延長、不整脈）、電解質及び水分バランス異常（低カリウム血症、低ナトリウム血症）等が報告されている。 **（2）処置** 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。 **10. その他の注意** （1）海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。 （2）主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。 （3）海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。 （4）ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、心毒性（心筋炎に基づくうっ血性心不全）による死亡が認められている。心毒性は本剤の Cmax に依存して発現するものと考えられ、発現の閾値におけるラット及びヒト曝露量の乖離は約 8 倍と推察されている。 （5）ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、肺、精巣上体及び副腎にリン脂質症に関連する所見（光顕的に認められる泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び細胞の空胞化）が認められ、これらの所見はヒトにおける曝露量よりも低い曝露量より認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復した。
添付文書の作成年月日	2015 年 11 月改訂（第 5 版）