

Mascherina

 **Packaging & Label Management**

INVOLVED PLANT: Chatillon

PRODUCT NAME: Luvox 50mg & 100mg; Tablets

AFFILIATE ORIGINATOR: China

ORIGINATING FROM LCR / MKPR Number: LCR-19316-2023-DEV; LCR-19317-2023-DEV

COMMODITY CODE: 50089781 COMMODITY TYPE: Package Insert

CUTTING GUIDES / SIZE: Flat - 158x630mm - SPE 97922

PHARMACODE: 4806 (IIXIXXIIIXXX)

COLORS: P, Process Black U - Cutting Die (Not Printed)

FONT STYLE / MINIMUM FONT SIZE FOR TEXT: Text Previously Outlined

NOTES: N.A.

<input checked="" type="checkbox"/> 1st draft Date 12/05/2023 Operator/Dev. Karthik.V	<input checked="" type="checkbox"/> 2nd draft Date 19/06/2023 Operator/Dev. Karthik.V	<input checked="" type="checkbox"/> 3rd draft Date 27/06/2023 Operator/Dev. Karthik.V	<input type="checkbox"/> 4th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 5th draft Date Operator/Dev.
<input type="checkbox"/> 6th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 7th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 8th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 9th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 10th draft Date Operator/Dev.
<input type="checkbox"/> 11th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 12th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 13th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 14th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 15th draft Date Operator/Dev.



核准日期：2007年3月16日
修改日期：2009年9月21日, 2011年4月1日, 2012年5月29日,
2014年2月24日, 2014年7月13日, 2016年3月25日, 2018年3月5日,
2018年8月21日, 2018年8月30日, 2019年3月5日, 2020年7月1日,
2020年9月25日, 2021年5月6日, 2021年5月8日, 2022年10月18日,
2023年6月9日

马来酸氟伏沙明片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

自杀与抗抑郁药物

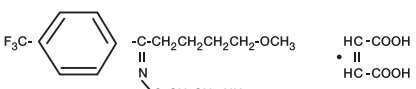
对抑郁症及其它精神障碍的儿童、青少年以及青年患者进行的短期研究显示，与安慰剂比较，抗抑郁药增加自杀观念和自杀行为（自杀）的风险。所有考虑在儿童、青少年或青年中使用马来酸氟伏沙明片或任何其他抗抑郁药者必须在自杀风险和临床需要之间做出权衡。在24岁或以上的成人中进行的短期研究并未显示抗抑郁药的自杀风险高于安慰剂；在65岁及以上的人群中，抗抑郁药的自杀风险低于安慰剂。抑郁症以及其它一些精神障碍本身就能增加自杀风险。各年龄段患者开始抗抑郁治疗时应予以切实的监测，密切观察有无临床症状恶化、自杀或行为异常改变。应建议患者家庭成员及护理人员对患者进行密切观察，并保持与处方医生进行交流。马来酸氟伏沙明片不适用于儿科患者，但强迫症患儿除外。

【药品名称】

通用名称：马来酸氟伏沙明片
商品名称：兰释® Luvox®
英文名称：Fluvoxamine Maleate Tablets
汉语拼音：Malaisuan Fufushaming Pian

【成份】

化学名称：(E)-5-甲氧基-4'-三氟甲基苯戊酮-O-2-氨基乙基胍马来酸盐
化学结构式：



分子式：C₁₅H₂₁F₃N₃O₂ · C₄H₄O₄

分子量：434.4

辅料：甘露糖醇、玉米淀粉、明胶淀粉、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇 6000、滑石粉、二氧化钛 (E171)。

【性状】

本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

1. 抑郁症；
2. 强迫症。

【规格】

50mg, 100mg

【用法用量】

口服。宜用水吞服，不应咀嚼。

抑郁症

推荐起始剂量为每日 50mg 或 100mg，睡前一次服用。常用有效剂量为每日 100mg，可根据患者反应进行剂量调整。采用间隔 4 ~ 7 天增加 50mg 的方式递增剂量，直至达到有效，每日剂量不得超过 300mg。建议每日剂量大于 150mg 时，分两次给药。如果两次给药剂量不等，应在睡前服用较大一次剂量。一次抑郁发作缓解后，通常应继续服用抗抑郁药预防复发。本品用于预防抑郁症复发的推荐剂量为每日 100mg。

强迫症

成人：推荐起始剂量为每日 50mg，睡前一次服用，服用 3 ~ 4 天。常用有效剂量为每日 100mg ~ 300mg，可根据患者反应进行剂量调整。应逐渐增量直至达到有效，每日剂量不得超过 300mg。建议每日剂量大于 150mg 时，分 2 ~ 3 次服用。

8 岁以上儿童和青少年：推荐起始剂量为每日 25mg，睡前一次服用。常用有效剂量为每日 50mg ~ 200mg，可根据患者反应进行剂量调整。采用间隔 4 ~ 7 天增加 25mg 的方式递增剂量，直至达到有效，每日剂量不得超过 200mg。建议每日剂量大于 50mg 时，分两次服用。如果两次给药剂量不等，应在睡前服用较大一次剂量。

如已获得良好的治疗效果，则采用患者已调整好的剂量继续治疗。如果服用 10 周后症状没有改善，则应重新考虑治疗方案。尽管尚无研究资料提示应用马来酸氟伏沙明持续治疗的最长时间，由于强迫症是一种慢性疾病，可以考虑在有效患者中治疗时间大于 10 周。根据患者反应调整剂量，达到最低有效剂量，并应定期评估是否继续治疗。

停用时的撤药症状

应避免突然停药。停止本品治疗时，应在至少 1 ~ 2 周的时间内逐渐减量，以降低撤药反应风险（见【不良反应】和【注意事项】）。如果减量或停止治疗后出现无法耐受的症状，可考虑恢复至之前的剂量，随后可用更缓慢的方式再次减量。

肝肾功能不全

对肝肾功能不全的患者，起始剂量应较低并密切监控。

【不良反应】

临床研究中观察到的不良事件的发生率如下所示。它们可能与疾病本身有关，不一定与马来酸氟伏沙明相关。

发生率估计值：十分常见 (≥1/10)、常见 (≥1/100 且 <1/10)、偶见 (≥1/1000 且 <1/100)、罕见 (≥1/10,000 且 <1/100,000)、十分罕见 (<1/10,000)、频率不详（无法根据现有数据估计）。

器官系统	常见	偶见	罕见	十分罕见	频率不详
内分泌系统疾病					高催乳素血症、抗利尿激素分泌异常
代谢及营养类疾病	食欲减退				低钠血症、体重增加、体重降低
精神疾病		幻觉、精神错乱、攻击行为	躁狂		自杀想法 ¹ 、自杀行为 ¹
神经系统疾病	激越、紧张、焦虑、眩晕、失眠、嗜睡、震颤、头痛、头晕	锥体外系症状、共济失调	惊厥		5-羟色胺综合征、神经阻滞剂恶性综合征样事件、静坐不能/精神运动性躁动、感觉异常、味觉障碍
眼部疾病					青光眼、瞳孔散大
心脏器官疾病	心悸/心动过速				
血液与淋巴系统疾病		体位性低血压			出血（如胃肠出血、妇科出血、瘀斑、紫癜）
胃肠系统疾病	腹痛、便秘、腹泻、口干、消化不良、恶心、呕吐				
肝胆系统疾病				肝功能异常	
皮肤及皮下组织类疾病	多汗症、盗汗	皮肤过敏反应（包括血管性水肿、皮疹、瘙痒）	光过敏		
肌肉骨骼及结缔组织疾病		关节痛、肌痛			* 骨折
肾脏及泌尿系统疾病					排尿障碍（包括尿滞留、尿失禁、尿频、夜尿症和遗尿）
生殖系统及乳腺疾病		异常（延迟）射精	溢乳		缺乏性高潮、月经紊乱（如闭经、月经较少、崩漏、月经过多）、产后出血**
全身性疾病及给药部位各种反应	虚弱、不适				撤药综合征，包括新生儿撤药综合征

* 流行病学研究（主要在 50 岁及以上患者中进行）显示，接受 SSRI 和 TCA 治疗的患者骨折风险增加。这一风险的产生机制不详。¹ 本品治疗期间或停药初期曾有报告。
** 事件曾被报告为 SSRI 的治疗类别效应。

停用时的撤药症状

与其它许多精神科药物一样，停用本品（尤其是突然停药）时，可能出现撤药症状。最常报道的撤药症状包括头晕、感觉失调（包括感觉异常、视觉障碍和电休克感）、睡眠障碍（包括失眠和多梦）、激越、焦虑、易激惹、意识错乱、情绪不稳定、恶心和/或呕吐、腹泻、盗汗、心悸、头痛和震颤。一般情况下，这些症状都为轻度至中度，且为自限性。部分患者的撤药症状也可能是重度和/或持续较长时间。因此，建议逐渐减量，避免突然停药。

【禁忌】

对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用。禁止与替拉尼定、硫利达嗪、阿洛司琼、匹莫齐特和单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 合用。

如果使用本品治疗，应在：
- 可逆性单胺氧化酶抑制剂停用 2 周后，或者
- 可逆性单胺氧化酶抑制剂（如吗氯贝胺、利奈唑胺）停用 1 天后。
应在停止服用本品至少 1 周后，再开始服用单胺氧化酶抑制剂。
禁止与匹莫齐特和瑞美替昂合用（见【药物相互作用】）。

【注意事项】

自杀/自杀倾向或临床加重
抑郁与自杀想法、自伤和自杀（自杀相关事件）的风险增加有关。这种风险直至病情明显缓解前都将持续存在。自杀相关事件风险可能不会在治疗最初的数周或更长的一段时间内出现改善，因此对患者应该进行严密监控，直至观察到症状的改善。通常的临床经验认为，自杀相关行为风险在康复的早期阶段可能会升高。

马来酸氟伏沙明适用的其他精神疾病也可能与自杀相关事件风险的同时增加相关。此外，这些精神疾病可能与重症抑郁障碍同时存在。因此，当对患者有其他精神疾病的患者进行治疗时需要采取与治疗重症抑郁障碍患者同等的防范措施。

既往有过自杀相关事件的患者和在治疗前就有明显自杀倾向的患者产生自杀想法和自杀企图的风险更高。治疗期间应对上述患者实施密切监控。针对成年精神病患者抗抑郁药物治疗的安慰剂对照临床试验进行的荟萃分析显示，在年龄低于 25 岁的成年精神异常患者中使用抗抑郁药物治疗时，其发生自杀行为的风险高于使用安慰剂者。

在药物治疗的同时，特别是在治疗早期或改变药物剂量后，应对患者（尤其是那些高风险患者）进行密切监控。患者（及其看护者）须对任何临床病情加重、自杀行为或想法、以及行为改变进行监察，一旦发生，立即就诊。

肝肾功能不全

对于肝肾功能不全患者应降低起始剂量并密切监控。

偶有马来酸氟伏沙明治疗与肝酶升高有关的报道，通常伴临床症状。若出现此情况，应停止服药。

停用马来酸氟伏沙明后的撤药症状

停止服用马来酸氟伏沙明后通常会出现撤药症状，尤其是突然停药后。在临床试验中，使用马来酸氟伏沙明者在停药后大约有 12% 病人出现了不良事件；安慰剂组患者停药后出现相应不良事件的比例目前尚不清楚。出现撤药症状的风险可能取决于治疗持续时间、用药剂量以及减药速率等多种因素。

据报道，最常见的撤药反应包括头晕、感觉失调（包括感觉异常、视觉障碍和电击感）、激越和焦虑、易激惹、意识错乱、情绪不稳定、恶心和/或呕吐、腹泻、盗汗和心悸、头痛和震颤。一般情况下，这些症状都为轻度至中度；然而部分患者的撤药反应也可能是重度的和/或持续时间较长。通常这些症状都发生在停药后的最初几天，但也有极少报道称这些症状出现在患者漏服药物后。

一般而言，这些症状都是自限的，通常能够在 2 周内自行消失；但也有个别病例持续更长的时间（2 ~ 3 个月，甚至更久）。因此建议根据患者需要，在持续数周或数月的时间里对马来酸氟伏沙明进行逐步减量。

躁狂/轻躁狂

和其它抗抑郁剂一样，具有躁狂/轻躁狂病史的患者应谨慎使用马来酸氟伏沙明。如患者进入躁狂期，应停止服用马来酸氟伏沙明。

性功能障碍

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 可能引起性功能障碍症状（见【不良反应】）。已有报告称 SSRI 可导致持续性功能障碍，即使停用，症状仍持续。

静坐不能/精神运动性激越

服用马来酸氟伏沙明与出现静坐不能有关，此症状以主观的不愉快感受或心神不定，以及活动需求为特点，伴不能久坐或久站。这种情况最可能出现在治疗的最初数周内。对于出现上述症状的患者，增加药物用量可能会加重上述症状。

神经系统疾病

尽管在动物试验中未证实马来酸氟伏沙明会导致癫痫发作，但是对于有癫痫病史的患者仍建议谨慎用药。与其他精神科药物一样，病情不稳定的癫痫患者均应尽量避免使用马来酸氟伏沙明；而病情稳定的癫痫患者如需使用，则应对其进行治疗密切监控。如出现癫痫发作或发作频率增加，应停止服用马来酸氟伏沙明。

本品治疗时，尤其是本品与其他 5-羟色胺能药物和/或神经阻滞剂联用时，或与丁丙诺啡或丁丙诺啡/纳洛酮联用时，罕有 5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征 (NMS) 的报道。由于这些综合征可能会引起潜在危及生命的情况，如果发生这些事件（例如高热、强直、肌阵挛、自主神经不稳定伴生命体征可能快速波动、精神状态变化包括意识错乱、易激惹、极度激越以致谵语和昏迷），应停止服用马来酸氟伏沙明，并开始支持性对症治疗。

代谢和营养疾病

罕有服用本品后出现低钠血症的报道。且当停止服用本品后多数事件都是可逆的。许多低钠血症的病例可能为抗利尿激素分泌失调综合征 (SIADH) 所致。大多数此类报道都发生于老年患者。服用本品后血糖水平可能会受到干扰（如产生高血糖、低血糖或糖耐量下降等情况），尤其是在治疗的早期。糖尿病患者可能需要调整抗糖尿病药物的剂量。本品治疗中最常见的不良反应是恶心，有时伴呕吐，通常会在服药 2 周后消失。

眼部疾病

使用包括本品在内的 SSRI 后曾有瞳孔散大报道。因此眼内压升高患者或有急性闭角性青光眼风险的患者应慎用本品。

血液疾病

有报告称应用 SSRIs 后观察到皮肤出血异常（如瘀斑和紫癜）以及其他出血表现（如胃肠道出血、妇科/产后出血）。建议服用 SSRIs 的患者，尤其老年患者和合并使用已知影响血小板功能药物（例如非典型性抗精神病类药物和吩噻嗪类药物、大多数三环类抗抑郁药 (TCAs)、阿司匹林、非甾体抗炎药 (NSAIDs)）或增加出血风险药物的患者以及有出血性疾病史和存在易患因素（例如血小板减少症或凝血障碍）的患者应慎用。SSRIs 可能会增加产后出血的风险。

心脏疾病

合并使用马来酸氟伏沙明时，特非那定、阿司咪唑或西沙必利的血浆浓度可能会升高，从而导致 QT 间期延长/尖端扭转型室性心动过速风险有所增加，因此马来酸氟伏沙明不能与这些药物同时服用。本品可引发小幅度心率下降（2 ~ 6 次/分钟）。由于缺乏临床经验，急性心肌梗死后患者服用马来酸氟伏沙明应加强监测。

电惊厥治疗 (ECT)

目前尚无 ECT 联用马来酸氟伏沙明的相关临床经验；建议对接受上述联合治疗的患者加强监控。

对驾驶和操作机器能力的影响

服用马来酸氟伏沙明达 150mg 对驾驶和机械操作能力没有或几乎无影响，健康志愿者研究显示本品对与驾驶和机械操作有关的精神运动技能无影响，但有报告称用药后可能会出现困倦，因此建议在明确个体对药物的反应前应慎用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

流行病学资料显示，妊娠期间（特别是妊娠后期）使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 可增加新生儿持续性肺动脉高压 (PPHN) 的风险。在每 1000 例妊娠女性中可观察到约 5 例 PPHN 风险病例。在一般人群中，每 1000 例妊娠女性中有 1 ~ 2 例 PPHN 病例。

除非孕妇的临床状况需以本品治疗，否则妊娠期间不应使用本品。

曾有个案报道称妊娠后期服用马来酸氟伏沙明，新生儿出现撤药症状。妊娠暴露于 SSRIs 的一些新生儿出现喂养和/或呼吸困难、癫痫发作、体温不稳定、低血糖、震颤、肌张力异常、神经过敏、发绀、易激惹、困倦、嗜睡、呕吐、睡眠困难和持续哭闹，可能需要延长住院时间。

观察数据表明，在分娩前一个月内暴露于 SSRI 之后，产后出血的风险增加（小于 2 倍）。

哺乳

马来酸氟伏沙明可少量分泌至乳汁中，故哺乳期妇女禁用。

生育

动物生殖毒性研究显示，本品可损害雄性和雌性的生育力。尚不清楚这一结果与人类的相关性。

除非患者的临床状况需以本品治疗，否则计划怀孕的患者不应服用本品。

【儿童用药】

18 岁以下儿童及青少年抑郁症患者用药的安全性尚未确立。不推荐本品用于 18 岁以下儿童及青少年抑郁症的治疗。

本品可用于 8 岁以上儿童和青少年强迫症患者，详见【适应症】和【用法用量】。应关注儿童和青少年的自杀相关行为和敌意的发生，严密监测患者自杀表现。尚缺乏儿童和青少年用药对生长、成熟和认知行为发展的长期安全性数据。

【老年用药】

老年患者常规每日用量与年轻患者相比无显著临床差异。然而，老年患者上调剂量时，应相对缓慢，并应始终谨慎用药。

【药物相互作用】

和所有药物一样，有可能通过多种机制发生相互作用。

与抑制或被细胞色素 P450 同工酶代谢的药物潜在的相互作用：多种肝脏细胞色素 P450 同工酶都参与很多结构上截然不同的药物和内源化合物的氧化生物转化。关于氟伏沙明与细胞色素 P450 同工酶系统相互关系的现有认识大多来自健康志愿者的药代动力学相互作用试验，还有一些体外试验的初步数据。基于氟伏沙明与这些药物中的某些（详细内容见本节中后面的部分）有显著相互作用，以及关于 CYP3A4 有限的体外试验数据，氟伏沙明似乎可抑制几种已知参与其代谢的细胞色素 P450 同工酶的活性，如 CYP1A2（如华法林、茶碱、普萘洛尔、替扎尼定）、CYP2C19、CYP2C9（如华法林）、CYP3A4（如阿普唑仑）和 CYP3C19（奥美拉唑）。

体外试验数据提示氟伏沙明是 CYP2D6 的一个中效的抑制剂。

主要经上述同工酶代谢的药物与氟伏沙明合用时，活性物质/代谢物的血浆浓度可能会升高/降低（例如，需要 CYP 激活的氟吡格雷等前体药物）。上述药物与氟伏沙明合用治疗时，最初应使用或将剂量调整至与药物剂量范围的下限/上限。应监测合并用药的血浆浓度、疗效或不良反应，必要时应降低/增加剂量，尤其是对于治疗指数狭窄的药物。

正常人群中约有 7% 的人有一段编码基因导致 CYP2D6 酶活性水平下降。这些个体被认为是对药物如异唑啉、右美沙芬和三环抗抑郁剂的“弱代谢者” (PM)。尽管在药物相互作用的初步研究中没有一种被观察到的药物显著影响氟伏沙明的药代动力学，但一项氟伏沙明单次剂量药代动力学体内研究表明，与 16 名“强代谢者” (EM) 相比，13 名 PM 受试者的药代动力学特性发生了改变：与 EM 组相比，PM 组平均 C_{max}、AUC 和半衰期分别增加 52%、200% 和 62%。该结果提示氟伏沙明至少有一部分是通过 CYP2D6 代谢的。已知细胞色素 P450 2D6 活性水平低下的患者以及伴随使用已知抑制该细胞色素 P450 同工酶的药物（如奎尼丁）的患者使用本品时应谨慎。

氟伏沙明的代谢没有被完全研究清楚。抑制细胞色素 P450 同工酶，比如 CYP3A4 被酮康唑抑制后，对氟伏沙明代谢的影响还有待研究。

氟伏沙明可能与治疗哮喘的药物，如华法林或茶碱、某些苯二氮卓类、苯妥英、他克林、美沙酮、美西律、卡马西平和环孢霉素，发生有临床意义的药物相互作用。如果马来酸氟伏沙明与一种通过氧化代谢清除且治疗窗较窄的药物同时服用时，至少应在达到稳态前严密监测后者的血浆水平和（或）药效学效应（参见【禁忌症】）。由于匹莫齐特的治疗指数窄，且已知其可导致 QT 间期

50089781 CL 4806

延长,因此禁忌匹莫齐特与氟伏沙明合用(参见【禁忌】)。

建议在必要时调整上述药物的剂量。

中枢神经系统活性药物:
抗精神病药物: 参见其他潜在重要的药物相互作用中的神经阻滞剂恶性综合征(NMS)或NMS-样事件。

单胺氧化酶抑制剂: 参见【禁忌症】。

阿普唑仑: 参见其他潜在重要的药物相互作用。

地西泮: 参见其他潜在重要的药物相互作用。

酒精: 单次给予40g乙醇(一项试验为口服,另一项为静脉给予)并多次给予马来酸氟伏沙明速释片(50mg,一日两次)的试验表明,两者药代动力学或相互的药效学都不受影响。与其他精神类药物一样,建议患者在服用本品期间避免饮酒。

卡马西平: 已报道同时服用马来酸氟伏沙明速释片和卡马西平时,卡马西平浓度升高和出现毒性症状。

氯氮平: 已报道同时服用马来酸氟伏沙明速释片和氯氮平的患者,血清氯氮平水平升高。由于氯氮平相关的癫痫和体位性低血压似乎是剂量依赖性的,因此同时服用氟伏沙明和氯氮平时,这些不良事件的风险可能更高。应严密监测同时使用马来酸氟伏沙明和氯氮平的患者情况。

锂剂: 与其他5-羟色胺能药物一样,锂剂可能增强氟伏沙明的5-羟色胺能作用,因此这两种药物联用应谨慎。有报道显示同时使用马来酸氟伏沙明速释片和锂剂出现癫痫。

劳拉西泮: 一项在健康男性志愿者(N=12)进行的多次给予马来酸氟伏沙明速释片(50mg每次,每日两次)和单次劳拉西泮给药(4mg单次剂量)的试验未显示明显的药代动力学相互作用。一般来说,单独使用劳拉西泮和劳拉西泮与氟伏沙明联用均明显降低认知功能;然而与单用劳拉西泮相比,劳拉西泮与氟伏沙明联用并未进一步降低认知功能。

美沙酮: 已报道给予美沙酮维持治疗的患者马来酸氟伏沙明速释片后,美沙酮(血浆浓度:剂量)比率显著增加,其中一名患者出现阿片中毒症状。另一名患者在马来酸氟伏沙明停药时出现阿片脱瘾症状。

瑞美替昂: 使用马来酸氟伏沙明速释片100mg每天两次,三天后均单剂量给予瑞美替昂16mg和马来酸氟伏沙明速释片,与单独使用瑞美替昂相比,瑞美替昂的AUC值增加约190倍,Cmax增加约70倍。瑞美替昂不能与马来酸氟伏沙明合用。

5-羟色胺能药物: 基于马来酸氟伏沙明的作用机理和可能引起的5-羟色胺综合征,建议马来酸氟伏沙明与其他可能影响5-羟色胺能神经递质系统的药物,如曲坦类、利奈唑胺(一种具有可逆非选择性MAOI作用的抗菌素)、锂剂、曲马多、丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳洛酮或St.John's 麦芽汁(参见其他潜在重要的药物相互作用中5-羟色胺综合征)同时使用时应谨慎。不推荐将马来酸氟伏沙明与其他SSRIs、SNRIs或色氨酸同时使用。

舒马普坦: 罕有上市后报告显示使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)和舒马普坦后,患者出现虚弱、反射亢进和共济失调。如果临床上需要同时使用舒马普坦和一种SSRI类药物(如氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林等),建议对患者进行适当的观察。

他克林: 一项13名健康男性志愿者使用马来酸氟伏沙明速释片100mg/天达稳态后,加用单剂量40mg他克林的研究显示,与单独使用他克林相比,他克林Cmax和AUC分别升高5倍和8倍。5名患者在联合用药后出现恶心、呕吐、出汗、腹泻,这些症状符合他克林的胆碱能效应。

硫利达嗪: 参见【禁忌症】。

曲坦类: 罕有上市后报告显示使用一种SSRI和曲坦类出现5-羟色胺综合征。如果临床上需要同时使用氟伏沙明与曲坦类,建议仔细观察患者,尤其在治疗起始和增加剂量时(参见其他潜在重要的药物相互作用中5-羟色胺综合征)。

替扎尼定: 参见【禁忌症】。

三环抗抑郁剂(TCAs): 已报道马来酸氟伏沙明速释片和阿米替林、氯米帕明或丙米嗪联合使用时,血浆TCA水平显著升高。同时使用马来酸氟伏沙明和TCAs时需谨慎,可能需要监测患者的血浆TCA浓度,TCA的剂量也可能需要减少。

色氨酸: 色氨酸可能增强氟伏沙明的5-羟色胺能效应,因此这两者联合使用时应谨慎。有报道显示,同时使用马来酸氟伏沙明速释片和色氨酸出现严重呕吐。

其他药物:

茶碱: 参见其他潜在重要的药物相互作用。

华法林: 参见其他潜在重要的药物相互作用。

阿洛司琼: 由于阿洛司琼是被多种肝脏CYP药物代谢酶代谢的,这些酶的诱导剂或抑制剂可能改变阿洛司琼的清除。氟伏沙明是一种已知的CYP1A2抑制剂,同时也抑制CYP3A4、CYP2C9和CYP2C19。在一项药代动力学试验中,40名健康女性受试者连续服用氟伏沙明共16天,每日剂量从50mg起逐渐增至200mg,最后一天同时给予1mg阿洛司琼。氟伏沙明使阿洛司琼的血浆平均浓度(AUC)增加约6倍,并延长阿洛司琼的半衰期约3倍(参见【禁忌症】和Lotronex™(阿洛司琼)说明书)。

地高辛: 马来酸氟伏沙明速释片100mg每天一次,连续使用18天(N=8),未显著影响地高辛12.5mg单次静脉给药的药代动力学。

地尔硫卓: 有报道显示马来酸氟伏沙明速释片和地尔硫卓同时使用出现心动过缓。

普萘洛尔和其他β-阻滞剂: 健康志愿者同时使用马来酸氟伏沙明速释片100mg每天一次和普萘洛尔160mg每天一次,导致普萘洛尔最低血浆浓度平均增加5倍(从2倍到17倍)。在该项试验中,因普萘洛尔诱导的心率下降和运动时舒张压下降效应均见轻度增强。

马来酸氟伏沙明速释片和美托洛尔同时使用时,有报道出现一例心动过缓和低血压,还有一例体位性低血压。

如果普萘洛尔或美托洛尔与马来酸氟伏沙明同时使用,β-阻滞剂的初始剂量需减低,同时建议在调整剂量时应更小心。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

同时使用马来酸氟伏沙明速释片100mg每天一次和阿替洛尔100mg每天一次(N=6),并未影响阿替洛尔的血浆浓度。与普萘洛尔或美托洛尔通过肝脏进行代谢不同,阿替洛尔主要是通过肾脏排泄清除。

影响凝血的药物(如NSAIDs、阿司匹林和华法林)
血小板释放的5-羟色胺在凝血中起重要作用。病例对照和队列设计的流行病学研究表明,使用干扰5-羟色胺再摄取的精神药物和出现上消化道出血有关联。这些研究还表明,同时使用一种NSAID药物或阿司匹林可能增加这种出血的风险。SSRIs或SNRIs与华法林同时使用已见包括出血增加在内的抗凝剂效应改变的报告。接受华法林治疗的患者在开始或停用马来酸氟伏沙明时应被仔细监测。

吸烟对氟伏沙明代谢的影响: 与非吸烟者相比,吸烟者对氟伏沙明的代谢增加25%。

电厥厥治疗(ECT): 无临床研究验证ECT联用马来酸氟伏沙明的益处和风险。

其他潜在重要的药物相互作用

苯二氮卓类: 应慎用被肝脏氧化作用代谢的苯二氮卓类药物(如阿普唑仑、咪达唑仑、三唑仑和地西泮等),因为氟伏沙明可能减少这些药物的清除。这些苯二氮卓类药物与氟伏沙明联用时需要减少剂量。氟伏沙明不太可能影响被葡萄糖苷酸化代谢清除的苯二氮卓类药物(如劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮)的清除。

罗匹尼罗: 与本品联用时其血浆浓度可能会升高,从而增加药物过量风险,因此在本品治疗期间以及停药后可能需要进行监测并减少罗匹尼罗的剂量。

阿普唑仑: 当马来酸氟伏沙明速释片(100mg,每天一次)与阿普唑仑(1mg,每天4次)联用达稳态时,阿普唑仑的血浆浓度和其他药代动力学参数(AUC、Cmax、T1/2)大约是阿普唑仑单用时的2倍,口服清除率下降约50%。阿普唑仑血浆浓度升高导致精神运动性行为和记忆力的下降。尚未研究更高剂量时的氟伏沙明对这种相互作用的影响,如果每天使用一次氟伏沙明300mg则可能使相互作用更明显,主要是因为氟伏沙明在100mg至300mg的剂量范围内药代动力学呈非线性。如果阿普唑仑与马来酸氟伏沙明同时使用,阿普唑仑起始剂量至少应该减半,并且推荐使用最低有效剂量。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

地西泮: 一般不建议同时使用马来酸氟伏沙明和地西泮。因为氟伏沙明降低地西泮和其活性代谢产物N-去甲安定的清除,长期合用时很可能出现这两种物质明显蓄积。

不建议同时使用氟伏沙明和地西泮的结论是基于健康志愿者服用马来酸氟伏沙明速释片150mg/天后单次口服地西泮10mg的试验结果。这些受试者(N=8)在为期2周的试验过程中,地西泮的清除减少65%,N-去甲安定的清除下降到极低水平而难以检测。

有可能这种现象还明显低估了假如地西泮重复给药时可能发生的药物蓄积程度。此外,与阿普唑仑合用时一样,更高剂量的氟伏沙明可能甚至使这种效应更明显。

因此地西泮通常不能与氟伏沙明同时使用。

美西律: 6名健康日本男性志愿者服用马来酸氟伏沙明速释片(50mg,每天两次,共7天)达稳态后观察对单次剂量美西律(200mg)的药代动力学影响。与单独使用美西律相比,联用氟伏沙明后美西律的清除减少了38%。如果氟伏沙明与美西律同时使用,应监测美西律血浆浓度。

神经阻滞剂恶性综合征(NMS)或NMS-样事件: 与抗精神病药物同时使用时,罕有与氟伏沙明治疗相关的神经阻滞剂恶性综合征(NMS)或NMS-样事件的报告。此外,在未合用抗精神病药物时,有少数与氟伏沙明治疗相关的这种报告。这种严重的、有时是致命的事件包括体温过高、肌肉僵硬、可能伴随生命体征快速波动的自主神经不稳定和精神状态改变。由于这些事件可能导致潜在危及生命的情况,应严密监测接受这种联合治疗的患者是否有NMS-样迹象,如出现这类事件应立即停药,并启动支持性对症治疗。

茶碱: 12名健康非吸烟男性志愿者服用马来酸氟伏沙明速释片(50mg,每天两次)达稳态后观察对单次剂量的茶碱(375mg,相当于氨茶碱442mg)的药代动力学影响。茶碱的清除减少了约3%。因此,如果茶碱

与马来酸氟伏沙明同时使用,其用量应该减低到日常每日维持剂量的三分之一,同时应监测茶碱血浆浓度。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

华法林: 马来酸氟伏沙明速释片(50mg,每天三次)与华法林同时使用两周时,华法林的血浆浓度增加98%,凝血酶原时间延长。因此应监测使用口服抗凝剂和马来酸氟伏沙明患者的凝血酶原时间,以此调整抗凝剂剂量。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

5-羟色胺综合征: 马来酸氟伏沙明治疗,尤其在5-羟色胺能药物(包括曲坦类)和削弱5-羟色胺代谢的药物(包括MAOIs)同时使用时,可能出现潜在危及生命的5-羟色胺综合征。5-羟色胺综合征的症状谱可能包括精神状态改变(如激动、幻觉、昏迷)、自主神经不稳定(如心动过速、血压波动、体温过高)、神经肌肉异常(如反射亢进、共济失调)和(或)消化系统症状(如恶心、呕吐、腹泻)。

禁止将马来酸氟伏沙明与MAOIs合用以治疗抑郁症(参见【禁忌症】)。

如果临床上需要将马来酸氟伏沙明与5-羟色胺受体激动剂(曲坦类)合并使用,建议仔细观察患者,尤其在治疗起始或增加剂量时。

不建议将氟伏沙明与5-羟色胺前体物质(如色氨酸)共同使用。

副作用增加病例:

本品与硫利达嗪联用时曾报告个别心脏毒性病例。与本品联用时,咖啡因的血浆浓度可能会升高。因此,大量饮用含咖啡因类饮品的患者在服用本品时应降低其摄入量,且已在上述患者中观察到咖啡因的不良反应(如震颤、心悸、恶心、躁动、失眠)。特非那定、阿司咪唑、西沙必利、西地那非:见【注意事项】。

【药物过量】

人体经验
全球范围内暴露于氟伏沙明的患者包括超过45,000例在临床试验中接受治疗的患者及全球上市销售期间大约50,000,000例患者(截止到2005年末)。在此类人群中报告有539例氟伏沙明蓄意或意外过量,其中55例死亡。死亡病例中有9例被认为是单独使用氟伏沙明,其余46例是与其他药物联合使用。在非致死性药物过量病例中,有404例患者完全康复,5例患者出现用药过量引起的不良后遗症,包括持续性瞳孔扩大、不稳定步态、缺氧性脑病、肾脏并发症(与用药过量有关的创伤所致)、因肠梗阻导致结肠部分切除术以及结直肠状态。有13例患者的临床表现在报告时出现好转,剩余62例患者的结局尚不清楚。已知氟伏沙明最大摄入量为12,000mg(相当于2~3个月的剂量),该患者已完全康复。但是摄入低剂量氟伏沙明如1,400mg也被认为与死亡有关,提示了预后存在差异性。

马来酸氟伏沙明过量的常见(≥5%)不良事件包括胃肠道症状(恶心、呕吐以及腹泻)、昏迷、低钾血症、低血压、呼吸困难、嗜睡以及心动过速。其它见于马来酸氟伏沙明过量(单次或多次用药)的明显体征及症状还包括心动过缓、心电图异常(如心搏停止、QT间期延长、I度房室传导阻滞、束支传导阻滞以及结性心率)、惊厥、头晕、肝功能紊乱、震颤以及反射增强。

用药过量的处理

治疗方法包括处理任何一种抗抑郁药使用过量的常规措施。要保证气道通畅、足量给氧、通气并且监测心率及生命体征。建议使用常规支持及对症措施,不建议催吐。对于服药后不久或出现症状的患者,如果需要的话,可以考虑在适当的气道保护下使用大口径口胃管进行洗胃。

应使用活性炭。鉴于本品分布容量较大,强化利尿、透析、血液灌流以及交换输血法一般无效。尚未发现氟伏沙明的特效解毒药。要特别留意正在服用或近期曾服用过氟伏沙明并可能还服用了过量三环类抗抑郁药的患者。在此情况下,三环类药物的原形和(或)其活性代谢产物的蓄积可能增加临床后遗症的风险,并延长密切医学观察的时间。

在处理药物过量时应考虑到有多种药物存在的可能性。

【药理毒理】

药理作用

马来酸氟伏沙明的作用机制被认为与其在脑神经元的特异性5-羟色胺再摄取抑制有关。体内和体外临床前研究显示氟伏沙明为5-羟色胺再摄取转运蛋白的强效抑制剂。

体外研究中,氟伏沙明与组胺、α-肾上腺素、β-肾上腺素、M-胆碱、多巴胺或5-HT受体无明显亲和力。对这其中一些受体的拮抗被认为与某些精神药物的镇静、心血管、抗胆碱能和锥体外系反应有关。

毒理研究

遗传毒性

氟伏沙明Ames试验、体外染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果为阴性。

生殖毒性

雄性和雌性大鼠于交配前和交配期间、妊娠期间经口给予氟伏沙明(60、120、240mg/kg),120mg/kg或更高剂量可见生育力受损,表现为交配成功时间延长、精子数量降低、附睾重量降低和妊娠率降低;最高剂量组的着床和胚胎数量减少。生育力损害的无影响剂量为60mg/kg(以mg/m²计,约为最大推荐剂量[MRHD]的2倍)。

妊娠大鼠于整个器官发生期经口给予氟伏沙明(60、120、240mg/kg),在120mg/kg或更高剂量下可见发育毒性,表现为胚胎-胎儿死亡增加和胎仔眼部异常(视网膜褶皱)发生率增加;高剂量下胎仔体重下降。发育毒性的无影响剂量为60mg/kg(以mg/m²计,约为MRHD的2倍)。

妊娠免于器官发生期给药剂量达40mg/kg时(以mg/m²计,约为MRHD的2倍),未见对胚胎-胎仔发育的不良影响。

雌性大鼠于妊娠期和哺乳期经口给予氟伏沙明(5、20、80、160mg/kg),在80mg/kg或更高剂量下可见出生时幼仔死亡率增加,在所有剂量下(以mg/m²计算,低影响剂量约为MRHD的0.1倍)可见幼仔体重和存活率降低。

致癌性

大鼠经口给予马来酸氟伏沙明30个月,仓鼠经口给药20个月(雌性)或26个月(雄性),在试验过程中,大鼠的高剂量从最低160mg/kg/天增加至240mg/kg/天,仓鼠的高剂量从135mg/kg/天增加至160mg/kg/天,均未见致癌性。以mg/m²计,最大剂量240mg/kg约为最大日剂量的6倍。

【药代动力学】

吸收

马来酸氟伏沙明口服后完全吸收,服药后3-8小时即达最高血浆浓度。由于首过代谢,平均绝对生物利用度是53%。同时摄入食物不会影响本品的代谢。

分布

马来酸氟伏沙明在体外的血浆蛋白结合率为80%。在人体的分布容积是25L/kg。

代谢

马来酸氟伏沙明大部分在肝脏中代谢。尽管在体外,CYP2D6是参与马来酸氟伏沙明代谢的主要同工酶,但是CYP2D6弱代谢者的药物血浆浓度并不比强代谢者高许多。

单剂量服用后血浆平均半衰期为13-15小时,多次服用后则稍长(17-22小时),通常在10-14天后可达稳态血浆水平。

马来酸氟伏沙明主要在肝脏中进行转化,主要通过脱甲基氧化作用而形成至少9种代谢产物,经肾脏排泄。两种主要的代谢产物几乎无药理学活性。其它代谢产物不被认为具有药理学活性。

马来酸氟伏沙明是有效的CYP1A2和CYP2C19抑制剂和中效的CYP2C9、CYP2D6和CYP3A4抑制剂。马来酸氟伏沙明单剂量药代动力学呈线性。稳态浓度值高于根据单剂量数据计算出的数值,并在每日较高给药剂量下,呈非线性升高更明显。

特殊患者群体

马来酸氟伏沙明在健康成年人,老年人和肾功能不全患者中有相似的药代动力学特征。在肝病患者中,马来酸氟伏沙明的代谢减弱。

马来酸氟伏沙明在儿童(年龄6-11岁)体内的稳态血浆浓度是青少年(12-17岁)的两倍。青少年中的血浆浓度与成年人相似。

【贮藏】

避光,在25°C下密封保存。

【包装】

水泡眼包装,50mg:30片/盒,60片/盒。100mg:15片/盒。水泡眼由PVC/PVDC构成。

【有效期】

36个月。

【进口药品注册标准】

JX20210053

【批准文号】

药品批准文号:50mg:国药准字HJ20160193
100mg:国药准字HJ20181117

【药品上市许可持有人】

公司名称:Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited
公司地址:3 Fraser Street #23-28 DUO Tower Singapore 189352

【生产企业】

名称:Mylan Laboratories SAS
生产地址:Route de Belleville Lieux dit Maillard 01400 Chatillon Sur Chalaronne, France

【国内联系方式】

公司名称:雅培贸易(上海)有限公司
公司地址:上海市南京西路388号仙乐斯广场32楼
邮政编码:200003
电话号码:021-23204200
传真号码:021-63346311



50089781 CL 4806