

核准日期：2006 年 11 月 10 日

修改日期：2008 年 04 月 17 日

2012 年 10 月 23 日

2013 年 01 月 15 日

2013 年 01 月 30 日

2013 年 02 月 28 日

2013 年 03 月 29 日

2013 年 05 月 15 日

2014 年 06 月 21 日

2015 年 11 月 18 日

2015 年 12 月 03 日

2016 年 01 月 22 日

2017 年 05 月 26 日

2017 年 08 月 30 日

2018 年 04 月 26 日

2019 年 06 月 14 日

2020 年 06 月 24 日

2021 年 05 月 27 日

## 氢溴酸西酞普兰片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语

#### 抗抑郁药和自杀倾向

对抑郁症（MDD）和其他精神障碍的短期临床试验结果显示，与安慰剂相比，抗抑郁药增加了儿童、青少年和青年（<24 岁）患者自杀意念和实施自杀行为（自杀倾向）的风险。任何人如果考虑将本品或其他抗抑郁药用于儿童、青少年或青年（<24 岁），都必须权衡临床需求和风险。短期临床试验没有显示出年龄大于 24 岁的使用抗抑郁药的成年患者与安慰剂组相比自杀倾向的风险增加；在年龄 65 岁及以上使用抗抑郁药的成年患者中，自杀倾向的风险与安慰剂组相比有所降低。抑郁和某些精神障碍疾病本身与

自杀风险的增加相关，必须密切观察和合理监测所有年龄患者开始使用抗抑郁药治疗后的临床症状的恶化、自杀倾向、行为的异常变化。应建议家属和看护者必须密切观察患者并与医生进行沟通。本品未被批准用于儿童患者（见【警告】、【注意事项】和【儿童用药】）。

### 【药品名称】

通用名称：氢溴酸西酞普兰片

商品名称：喜普妙®

英文名称：Citalopram Hydrobromide Tablets

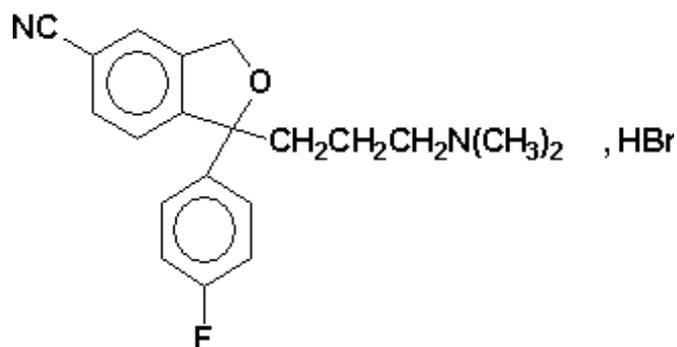
汉语拼音：Qingxiusuan Xitaiipulan Pian

### 【成份】

活性成份：氢溴酸西酞普兰

化学名称：1-(3-二甲氨基丙基)-1-(4-氟代苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈,氢溴酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O·HBr

分子量：405.35

辅料名称：玉米淀粉、乳糖、共聚维酮、甘油、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、聚乙二醇 400、二氧化钛

### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

### 【适应症】

治疗抑郁症。

### 【规格】

20mg(按 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O 计)

## 【用法用量】

### 成人

每日服用一次，每次 20 mg。可在一天的任何时间服用，不需要考虑食物摄入情况。根据个体患者的应答，可增加剂量，最大剂量为每日 40 mg。

### 治疗持续时间

通常在服药 2~4 周后开始出现抗抑郁效果。抗抑郁治疗属于对症治疗，因此，必须持续适当长的时间（通常至恢复后 6 个月），以防止复发。在复发的抑郁症患者中，可能需要继续进行多年的维持治疗，以防止重新发作。

### 老年患者 (>65 岁)

老年患者应将剂量减少至建议剂量的一半，即每日 10~20 mg。建议最大剂量为每日 20 mg。

### 儿童和青少年 (<18 岁)

本品不适用于 18 岁以下的儿童和青少年。

### 肾功能损伤者

轻度至中度肾功能损伤患者，不需要进行剂量调整。重度肾功能损伤（肌酐清除率小于 30 mL/min，参见【药代动力学】）的患者慎用。

### 肝功能损伤者

轻度至中度肝功能损伤患者，建议在治疗的最开始两周中，使用每天 10 mg 的初始剂量。根据个体患者的应答，最大剂量可增加至每天 20 mg。重度肝功能损伤患者在进行剂量调整时需格外谨慎。

### CYP2C19 弱代谢的患者

已知的 CYP2C19 弱代谢的患者，建议在治疗的最开始两周中，使用每天 10 mg 的初始剂量。根据个体患者的应答，最大剂量可增加至每天 20 mg。

### 停药

本品应避免突然停药。当停止使用本品治疗时，应在至少 1~2 周内逐渐减少剂量，以便降低停药反应的风险。如果在剂量降低后或在治疗停止后出现不可耐受的症状，则可以考虑重新恢复先前的处方剂量。随后，医师可继续降低剂量，但应以更加平缓的速度进行。

## 【不良反应】

不良反应在治疗的第 1~2 周出现最为频繁，随后会逐渐缓解。观察到下列不良反应

具有剂量相关性：多汗、口干、失眠、嗜睡、腹泻、恶心和乏力。下表显示了在双盲安慰剂对照试验≥ 1%的患者中或上市后观察到的与 SSRI（选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物）和/或氢溴酸西酞普兰有关的药物不良反应的百分比。发生频率定义：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；偶见（≥1/1000，<1/100）；罕见（≥1/10000，<1/1000）；十分罕见（<1/10000）；未知（不能根据现有数据进行估算）。

系统器官分类	频率	不良反应
血液及淋巴系统疾病	未知	血小板减少症
免疫系统疾病	偶见	超敏反应
	十分罕见	速发过敏反应
内分泌系统疾病	罕见	抗利尿激素分泌过多（施瓦茨-巴蒂综合征/SIADH）
代谢及营养类疾病	常见	食欲下降、体重下降、食欲增加
	偶见	体重增加
	罕见	低钠血症
	未知	低钾血症
精神病类	十分常见	激动、神经紧张不安
	常见	性欲降低、性快感缺失（女性）、焦虑、意识模糊状态、感情淡漠、集中力受损、梦境异常、记忆损害
	偶见	攻击、人格解体、幻觉、躁狂、欣快、性欲增强
	未知	惊恐发作、磨牙症、坐立不安、自杀意念、自杀行为 <sup>1</sup>
神经系统疾病	十分常见	嗜睡、失眠、震颤、头晕、头痛
	常见	感觉异常、睡眠障碍、偏头痛、味觉障碍、注意力障碍
	偶见	晕厥、惊厥、锥体外系反应
	罕见	惊厥发作（癫痫大发作）、运动障碍、精神运动性躁动/静坐不能
	未知	5-羟色胺综合征、活动障碍
眼器官疾病	十分常见	调节异常
	常见	视觉异常
	偶见	瞳孔散大
耳及迷路类疾病	常见	耳鸣
心脏器官疾病	十分常见	心悸
	常见	心动过速
	偶见	心动过缓
	未知	心电图 QT 间期延长、室性心律失常（包括尖端扭转型室性心动过速）
血管与淋巴管类疾病	常见	低血压、高血压、体位性低血压
	罕见	出血

系统器官分类	频率	不良反应
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见	打哈欠、鼻炎、鼻窦炎
	偶见	咳嗽
	未知	鼻衄（鼻出血）
胃肠系统疾病	十分常见	口干、恶心、便秘
	常见	腹泻、呕吐、消化不良、胃痛、肠胃气胀
	未知	胃肠出血（包括直肠出血）
肝胆系统疾病	罕见	肝炎
	未知	肝功能检测异常
皮肤和皮下组织类疾病	十分常见	多汗
	常见	瘙痒、皮疹
	偶见	荨麻疹、脱发、紫癜、光敏感
	十分罕见	血管神经性水肿
	未知	瘀斑
肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见	肌痛、关节痛
肾脏及泌尿系统疾病	常见	排尿困难
	偶见	尿潴留
生殖系统及乳腺疾病	常见	阳痿、射精障碍、射精失败、痛经
	偶见	女性：月经量增多
	十分罕见	溢乳
	未知	女性：子宫不规则出血、产后出血 <sup>2</sup> 男性：阴茎异常勃起
全身性疾病及给药部位各种反应	十分常见	乏力
	常见	疲乏、发热
	偶见	水肿、不适
注： <sup>1</sup> 在氢溴酸西酞普兰治疗期间或治疗停药后的早期，有自杀意念和自杀行为的报告。 <sup>2</sup> 该事件在 SSRI/SNRI 的治疗类别中已有报道		

### QT 间期延长

在本品上市后有 QT 间期延长和包括尖端扭转型室性心动过速的室性心律失常报告，主要出现在女性患者、低钾血症患者或已存在 QT 间期延长的其他心脏病患者中。

### 骨折

流行病学研究表明，主要在 50 岁及以上患者接受去甲肾上腺素和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物（SSRI）和三环类抗抑郁药（TCA）患者的骨折风险会增加。导致此风险的机制尚不可知。

### SSRI 治疗停止时观察到的停药症状

本品的停药（尤其是突然停药）通常会产生停药症状，最常报告的反应：头晕、感觉障碍（包括感觉异常）、睡眠障碍（包括失眠和多梦）、激动或焦虑、恶心和/或呕吐、

震颤、意识模糊、出汗、头痛、腹泻、心悸、情绪不稳定、易激惹和视觉障碍。通常，这些不良事件为轻度至中度，并且呈自限性，在某些患者中可能表现为重度和/或时间延长。因此，建议当患者不再需要进行本品治疗时，应该通过逐渐减少剂量来逐步停药。

### 【禁忌】

1. 对本品活性成份和/或本品中任何辅料过敏者禁用。
2. 禁止与利奈唑胺合并用药，除非对血压进行密切观察和监测。
3. 禁止西酞普兰与司来吉兰（剂量超过每日 10 mg）合并用药。
4. 在已知患有 QT 间期延长或先天性 QT 综合征的患者中，禁止使用本品。
5. 禁止与已知可延长 QT 间期的药品合用。
6. 禁止与匹莫齐特合并用药。

7. 本品禁用于正在接受单胺氧化酶抑制剂(MAOI)治疗的患者（司来吉兰日剂量超过 10 mg 的患者）。在不可逆性 MAOI 停药后的 14 天期间，或者在可逆性 MAOI(RIMA)处方中规定的 RIMA 停药后的某一规定时间段内，不应给予本品。在本品停药后的 7 天期间，不应给予 MAOI。

### 【注意事项】

#### 1. 低钠血症

罕有使用 SSRI 类药物出现低钠血症的报告，可能是由抗利尿激素分泌异常症 (SIADH)引起，通常会在治疗终止时恢复正常。特别是老年女性患者易发生此类风险。

#### 2. 自杀/自杀意念或临床恶化

抑郁症本身固有症状可能出现自杀意念、自残和自杀（自杀相关的事件），并会一直持续，直至由于治疗而出现显著改善。由于改善可能在治疗的最初几周或其后数周出现，因此使用抗抑郁药的患者在疾病改善前应进行密切监测。临床经验普遍认为在恢复的早期阶段，自杀的风险可能会增加。

使用本品发生的其他精神类事件也和自杀相关事件风险的增加有关。另外，精神类事件可能并发于抑郁症。当治疗抑郁伴发的其他精神障碍时，也应当遵守与治疗重型抑郁症患者时相同的预防措施。

在本品治疗前有过自杀相关事件或有严重自杀意念的患者，已知其有自杀意念或自杀企图的风险会增加，在治疗期间应该谨慎监护。在对成年精神疾病患者的抗抑郁药和安慰剂对照研究的 meta 分析表明，在 25 岁以下的患者中，接受抗抑郁药治疗的患者自杀行为的风险高于安慰剂治疗的患者出现自杀行为的风险。

应该在接受抗抑郁药治疗期间，密切监察患者，特别是高风险患者，尤其在治疗早期和剂量调整期。应提醒患者、家属和护理者密切监察患者的任何病情恶化、自杀行为或意念和异常的行为变化，如果这些症状出现应立即就医。

### **3. 静坐不能/精神运动性不安**

SSRI/SNRI 的使用已被认为与静坐不能的形成有关，其特点是主观上不愉快或令人不安的躁动，需要不停运动，并且不能静坐或保持站立。这在治疗的前几周内最可能出现。在患有这些症状的患者中，增加剂量可能是有害的。

### **4. 躁狂**

双相障碍患者可能转为躁狂发作，转为躁狂发作的患者应停止使用本品。

### **5. 癫痫发作**

癫痫是使用抗抑郁药时的一个潜在风险。癫痫发作的患者应该停止使用本品。在患有不稳定性癫痫的患者中应避免使用本品，对癫痫已经得到控制的患者应密切监控。如果癫痫发作频率增加，应停止使用本品。

### **6. 糖尿病**

在患有糖尿病的患者中，使用 SSRI 进行治疗可能会改变血糖控制。可能需要对胰岛素和/或口服降糖药的剂量进行调整。

### **7. 5-羟色胺综合征**

在罕见情况下，使用 SSRI 的患者报告了 5-羟色胺综合征。同时出现以下症状时，如激动、震颤、肌阵挛和体温过高，可能表明出现该疾病。应立即停止本品治疗并开始对症治疗。

### **8. 5-HT 能药物**

西酞普兰不应与具有 5-HT 能效应的药物（例如舒马曲坦或其他曲坦类药物、曲马多、羟色氨酸和色氨酸）同时使用。

### **9. 出血**

已有使用 SSRI 时出现皮下出血时间和/或出血异常的报告，例如，瘀斑、妇科出血、肠胃出血和其他皮肤或黏膜出血。SSRI/SNRI 可能增加产后出血的风险。在服用 SSRI（特别是合并使用已知会影响血小板功能的活性物质或可能增加出血风险的其他活性物质）的患者中以及在具有出血性疾病史的患者中需谨慎使用。

### **10. 电休克疗法（ECT）**

同时给予 SSRI 和 ECT 治疗的临床经验有限，应谨慎对待。

### **11. 圣约翰草**

本品和含有圣约翰草（贯叶连翘）的草药制剂合并使用时，不良反应可能增加。因此，不应同时服用本品和圣约翰草制剂。

### **12. 开始治疗时调整剂量**

在早期治疗阶段，患者可能出现失眠和躁动，通过调整给药剂量可能会缓解这些症状。

### **13. 精神疾病**

本品治疗具有抑郁发作的精神疾病患者可能会加重精神疾病症状。

### **14. SSRI 类药物治疗后出现的停药反应**

终止治疗后，尤其是突然终止时，停药反应较为常见。在一项西酞普兰的预防复发临床研究中，与继续西酞普兰治疗的患者20%出现不良事件相比，终止西酞普兰治疗的患者40%出现不良事件。

停药反应的风险可能受多个因素的影响，包括治疗持续时间、治疗剂量以及剂量降低的速率。最常报告的反应为头晕、感觉障碍（包括感觉错乱）、睡眠失调（包括失眠和多梦）、激越、焦虑、恶心、呕吐、震颤、意识模糊、发汗、头痛、腹泻、心悸、情绪不稳定、易怒和视觉障碍。通常这些症状严重程度为轻度至中度，但在一些患者中也可能有报告严重程度为重度的事件。这些事件通常发生在终止治疗后的最初几天内，仅有极少数该类症状的报告来自无意中漏服剂量的受试者。

总体上，这些症状是暂时性的，通常可以在两周内完全缓解，但在一些个体受试者中，恢复的时间可能延长（2~3个月或更长时间）。因此建议终止治疗的过程应持续数周或数月，应根据患者的需要逐渐减少西酞普兰的剂量。

### **15. QT 间期延长的风险**

研究发现本品能够导致剂量依赖性 QT 间期延长，上市后已报告了 QT 间期延长以及包括尖端扭转型室性心动过速在内的室性心律失常病例，其中主要为伴有低血钾或先前存在 QT 间期延长或其他心脏疾病的女性患者。

在患有严重心动过缓的患者中或在最近出现急性心肌梗死或者失代偿性心力衰竭的患者用药时应谨慎。

如果治疗处于稳定期心脏疾病的患者，在开始治疗之前应该参考前期心电图（ECG）检查结果。如果本品治疗期间发生心律失常，应该停止治疗，并且进行 ECG 检查。

### **16. 闭角性青光眼**

SSRI（包括西酞普兰）可能对瞳孔大小产生影响，导致瞳孔散大。此类瞳孔散大影响可能导致眼角变窄，从而引起眼内压升高和闭角性青光眼，尤其是在之前有此倾向的患者中。因此在患有闭角性青光眼或有青光眼病史的患者中应谨慎使用西酞普兰。

#### **17. 生育力**

动物试验数据显示，西酞普兰可能影响精子质量（见【药理毒理】）。

人类使用 SSRI 报告显示，有些 SSRI 对精子质量的影响是可逆的。尚未观察到本品对人类生育能力的影响。

#### **18. 辅料**

本品辅料中含有乳糖一水合物。有遗传性半乳糖不耐受问题、特殊形式遗传性乳糖酶缺乏症（Lapp 乳糖酶缺乏症）或对葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者禁止使用本品。

#### **19. 对驾驶及操作机器能力的影响**

本品对开车和操作机器的能力有轻度或中度的影响。

精神药品可以降低判断能力和对紧急情况反应能力。应该告知患者这些影响，并警告他们其开车或操作机器的能力可能会受到影响。

#### **20. 请置于儿童不易拿到处。**

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **妊娠期用药**

已发布的有关妊娠妇女（超过 2500 例暴露结果）的数据表明，本品没有任何胎儿/新生儿致畸性。然而，妊娠期间不应使用本品，除非有明确需要时，只有在权衡风险/利益后方可使用。

在生殖毒性研究（阶段 I、II 和 III）中未观察到胎仔毒性体征或致畸效应。但在一项大鼠研究（并不是重复研究）中，在引起母体毒性的高剂量下观察到致畸效应。尚不清楚在人体中的潜在风险。

在妊娠后期使用 SSRI 可能导致新生儿出现神经行为异常等症状。

妊娠后期接受 SSRI 治疗的母亲所产新生儿中有戒断症状病例的报告。

母亲在妊娠后期使用了 SSRI/SNRI 之后，以下症状可能出现在新生儿中：呼吸窘迫、发绀、窒息、惊厥、体温不稳定、喂养困难、呕吐、低血糖、肌张力亢进、肌张力减退、反射亢进、震颤、抖动、易激惹、困倦、持续哭闹、嗜睡和睡眠困难。

这些症状可能是由于 5-HT 能效应或停药症状造成的。在大多数病例中，新生儿并发症会在出生后立即或很快（<24 小时）出现。

如果妊娠后期母亲持续使用西酞普兰，则应该对新生儿进行观察。妊娠期间应避免突然停止用药。

流行病学数据表明，妊娠中（尤其是妊娠后期）使用 SSRI 可能会增加新生儿持续肺动脉高压（PPHN）的风险。观察到的风险为每 1000 例妊娠大约 5 例。在一般人群中，新生儿患 PPHN 的风险为每 1000 例妊娠大约会出现 1~2 例。

观察性数据表明，分娩前一个月内暴露于 SSRI/SNRI 会导致产后出血风险增加（小于 2 倍）

### **哺乳期用药**

哺乳时不应使用本品。西酞普兰会分泌到母乳中。据估计，母亲每日剂量（mg/kg）的大约 5% 会哺乳给婴儿。在婴儿中没有观察到任何异常或仅观察到了轻微反应。然而，尚无充足信息评估儿童用药风险。

### **【儿童用药】**

18 岁以下儿童及青少年患者用药的安全有效性尚未确立。

### **【老年用药】**

65 岁以上的老年患者应将剂量减少至建议剂量的一半，即每日 10~20 mg。建议最大剂量为每日 20 mg。

### **【药物相互作用】**

#### **药效学相互作用**

#### **禁忌合用药物**

#### 单胺氧化酶抑制剂（MAOI）

禁止与 MAOI（非选择性和选择性 MAO-A[吗氯贝胺]）合并用药，这可能会导致严重的不良反应，包括 5-羟色胺综合征。

在合用某种 SSRI 类抗抑郁药与某种单胺氧化酶抑制剂（MAOI，包括不可逆的 MAOI 司来吉兰、可逆的 MAOI 利奈唑胺和吗氯贝胺）的患者中，以及在最近停止 SSRI 治疗并开始进行 MAOI 治疗的患者中，已报告了几例严重、甚至致命的反应。

一些病例呈现出的特征与 5-羟色胺综合征相似。有效物质与 MAOI 相互作用的症状包括：

体温过高、肌肉强直、肌阵挛、自主神经不稳定伴随可能的生命体征的急剧波动及精神状态的改变（包括意识模糊、易激惹和极度的激动而逐渐进展为谵妄和昏迷）。

引起 QT 间期延长的药物

未进行西酞普兰和其他可延长 QT 间期的药品之间的药代动力学和药效学研究。不能排除西酞普兰与这些药品之间的叠加效应。因此，应禁止本品与可延长 QT 间期的药品如 IA 和 III 类抗心律失常药、抗精神病药（例如吩噻嗪类衍生物、匹莫齐特、氟哌啶醇）、TCA、某些抗微生物药（例如司帕沙星、莫西沙星、红霉素注射剂、喷他脒、抗疟疾治疗尤其是卤泛群）、某些抗组胺药（阿司咪唑、咪唑斯汀）联合给药。

#### 匹莫齐特

向使用消旋西酞普兰 40 mg/day 进行治疗的受试者联合给予一个单剂量的 2 mg 匹莫齐特，连续给药 11 天，导致了匹莫齐特的药时曲线下面积（AUC）和最大血药浓度（C<sub>max</sub>）的增长（尽管在整个研究中这种增长并不一致）。匹莫齐特和西酞普兰的联合给药导致了 QTc 间期平均增长大约 10 msec。由于在低剂量匹莫齐特水平下观察到的相互作用，禁止西酞普兰和匹莫齐特的合并用药。

#### 司来吉兰（选择性 MAO-B 抑制剂）

西酞普兰 20 mg 每日 1 次与司来吉兰 10 mg 每日 1 次（一种选择性 MAO-B 抑制剂）合并用药的药代动力学/药效学相互作用研究表明没有临床相关的相互作用。禁止西酞普兰与司来吉兰（剂量超过每日 10 mg）合并用药。

#### 需要谨慎合用药物

##### 拟 5-羟色胺药物(5-HT)

合用拟 5-羟色胺药物可能导致 5-羟色胺综合征。

##### 锂盐或色氨酸

西酞普兰合用锂盐的临床研究中未发现药效学相互作用。然而，有合用 SSRI 类药物和锂盐或色氨酸产生协同效应的报告，因此应谨慎合用此类药物。对锂水平的常规监测应该和平常一样继续进行。

与拟 5-羟色胺药物合用（如曲马多、舒马曲坦）可能导致发生 5-HT 相关不良事件的风险增加。在获得更多信息之前，不建议同时使用西酞普兰和 5-HT 激动剂，例如，舒马曲坦和其他曲坦类药物。

##### 圣约翰草

可能出现 SSRI 与草药圣约翰草（贯叶连翘）之间的动态相互作用，从而导致不良反应的增加。尚未对药代动力学相互作用进行研究。

##### 影响出凝血的药物

对于正在同时使用抗凝血药、影响血小板功能的药品例如，[非甾体抗炎药

(NSAID)]、乙酰水杨酸、双嘧达莫和噻氯匹定或其他可能增加出血风险的药品（例如非典型抗精神病药）进行治疗的患者，需要注意。

#### ECT（电休克疗法）

目前没有确定电休克疗法（ECT）与西酞普兰联合使用风险或获益的临床研究。

#### 酒精

未证明西酞普兰和酒精间存在任何药效学或药代动力学相互作用。但不建议西酞普兰和酒精合用。

#### 诱导低钾血症/低镁血症的药物

低钾血症/低镁血症可增加恶性心律失常的风险，因此合并使用可诱导这些疾病的药物时需谨慎。

#### 降低癫痫发作阈值的药物

SSRI 可能会降低癫痫发作阈值。当合并使用能够降低癫痫发作阈值的其他药品 [例如，抗抑郁药（TCA、SSRI）、安定类镇静药（硫杂蒯类和丁酰苯类）、甲氟喹、安非他酮和曲马多] 时需谨慎。

#### 药代动力学相互作用

西酞普兰向去甲基西酞普兰的生物转化，通过细胞色素 P450 的 CYP2C19（大约 38%）、CYP3A4（大约 31%）和 CYP2D6（大约 31%）同工酶介导。由于一种酶的抑制可能被另一种酶补偿，西酞普兰通过多个 CYP 进行代谢，所以西酞普兰生物转化的抑制可能性很小。因此，西酞普兰与其他药品的合并给药产生药代动力学相互作用的可能性非常低。

#### 食物

尚无西酞普兰的吸收和其他药代动力学特性受到食物影响的报告。

#### 影响本品药代动力学的其他药物

合用酮康唑（CYP3A4 强效抑制剂）不影响本品的药代动力学。

药代动力学相互作用研究显示，合用锂盐不影响本品的药代动力学。

西咪替丁（CYP2D6、3A4 和 1A2 酶强效抑制剂）会导致西酞普兰的平均稳态血药浓度中度升高。与西咪替丁联合给予西酞普兰时需谨慎。合用艾司西酞普兰（西酞普兰的活性对映体）与奥美拉唑 30 mg 每日 1 次给药（CYP2C19 抑制剂）会导致艾司西酞普兰的血浆浓度中度（大约 50%）升高。因此，合用 CYP2C19 抑制剂（例如，奥美拉唑、艾司西酞普兰、氟伏沙明、兰索拉唑、噻氯匹定）或西咪替丁时应谨慎。可能需要进行

剂量调整。

预期不会产生因血浆蛋白结合导致的药代动力学相互作用。

### **本品对其他药物药代动力学的影响**

一项药代动力学和药效学相互作用的研究显示，本品合用美托洛尔（CYP2D6 酶底物）时，美托洛尔的浓度升高两倍，但美托洛尔对健康受试者的血压和心率作用无统计学意义的显著增加。建议在合并使用美托洛尔和西酞普兰时应谨慎，可能需要进行剂量调整。

西酞普兰是 CYP2D6 的弱抑制剂。建议西酞普兰与主要经 CYP2D6 代谢以及治疗指数较窄的药物（例如，氟卡尼、普罗帕酮和美托洛尔）合用时应谨慎。

当西酞普兰与主要经 CYP2D6 代谢的抗抑郁药（例如，氯米帕明、丙米嗪、去甲替林和阿米替林）或抗精神病药（例如，利培酮、硫利达嗪和氟哌啶醇）合用时应谨慎。可能需要进行剂量调整。

西酞普兰和去甲基西酞普兰对 CYP2C9、CYP2E1 和 CYP3A4 几乎无抑制作用。与其他 SSRI 类药物对 CYP1A2 和 CYP2C19 明显的抑制作用相比，西酞普兰和去甲基西酞普兰仅有微弱的抑制作用。

左美丙嗪、地高辛、卡马西平

当西酞普兰与 CYP1A2（氯氮平和茶碱）、CYP2C9（华法林）、CYP2C19（丙咪嗪和美芬妥英）、CYP2D6（司巴丁、丙咪嗪、阿米替林、利培酮）或 CYP3A4（华法林、三唑仑、卡马西平及其代谢物卡马西平环氧化物）底物共同给药时，没有观察到或仅观察到了临床意义的微小变化。

在西酞普兰和左美丙嗪或地高辛之间没有观察到任何药代动力学相互作用，表明西酞普兰既不会诱导也不会抑制 P 糖蛋白。

地昔帕明、丙咪嗪

在一项药代动力学研究中，尽管地昔帕明（丙咪嗪的主要代谢物）的血药浓度上升，但并未显示对西酞普兰或丙咪嗪的血药浓度具有任何影响。地昔帕明与西酞普兰联合给药时，观察到了地昔帕明血浆浓度的升高。地昔帕明的剂量可能需要降低。

### **【药物过量】**

#### **毒性**

有关西酞普兰过量的临床数据是有限的，许多病例涉及到其他药物/酒精的合并过量。已有单独使用西酞普兰过量致命的病例报道；然而，绝大多数的致命病例涉及到使

用合并药物时的过量。

### 症状

在报告的西酞普兰过量中，已观察到了以下症状：惊厥、嗜睡、心动过速、心动过缓（QT 间期延长、QRS 延长）、低血压、高血压、心脏骤停、束支传导阻滞、昏迷、恶心、呕吐、震颤、5-羟色胺综合征、激动、头晕、瞳孔散大、尖端扭转型室性心动过速、木僵、出汗、发绀、过度换气、以及房性和室性心律失常。

### 治疗

对于西酞普兰，尚无已知的特殊解毒药。应给予对症及支持治疗。应考虑使用活性炭、有渗透作用的泻药（例如硫酸钠）和胃排空。如果患者出现意识障碍，应对患者进行气管插管，监测 ECG 和生命体征。

患有充血性心力衰竭/缓慢性心律失常的患者、已使用延长 QT 间期的合并药物的患者、或存在代谢异常（例如，肝损伤）的患者，如果过量使用本品，最好进行 ECG 监测。

## 【药理毒理】

### 药理作用

西酞普兰为抗抑郁药，是一种二环氢化酞类衍生物。西酞普兰抗抑郁的作用机制可能与抑制中枢神经系统神经元对 5-HT 的再摄取，从而增强中枢 5-羟色胺神经的功能有关。体外试验及动物试验提示，西酞普兰是一种高选择性的 5-HT 再摄取抑制剂，对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取影响较小。大鼠给予西酞普兰 14 天，抑制 5-HT 摄取的作用未见耐受。西酞普兰是消旋体，其抑制 5-HT 再摄取的作用主要由其(S)-对映体发挥。

西酞普兰对 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、D<sub>1</sub> 受体、D<sub>2</sub> 受体、 $\alpha_1$  受体、 $\alpha_2$  受体、 $\beta$  受体、H<sub>1</sub> 受体、GABA 受体、M 受体、苯二氮卓受体无亲和力，或仅具有较低的亲和力。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

体外细菌回复突变试验（Ames 试验）中，在无代谢活化情况时，5 个试验菌株中有 2 个菌株（TA98 和 TA1537）结果为阳性。CHL 染色体畸变试验中，无论有或无代谢活化情况时，结果均为阳性。体外小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验（HPRT）、体外/体内结合的大鼠肝脏细胞程序外 DNA 合成试验、体外人淋巴细

胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

生育力与早期胚胎发育毒性试验中，大鼠经口给予西酞普兰 16/24（雄/雌）、32、48、72 mg/kg/天，可见各剂量组交配率降低，剂量 $\geq 32$  mg/kg/天 [按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算（下同），约相当于人最大推荐剂量(MRHD)60 mg/天的 5 倍]时生育力降低，剂量为 48 mg/kg/天（约相当于 MRHD 的 8 倍）时妊娠时间延长。

动物试验数据显示，在远高于人体暴露的剂量下，西酞普兰可降低生育力指数和妊娠指数，着床数降低和精子异常。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠经口给予西酞普兰 32、56、112 mg/kg/天，在最高剂量（约相当于 MRHD 的 18 倍）时，可见胚胎/胎仔生长抑制，胎仔存活率降低，胎仔异常率增加（包括心血管和骨骼缺陷）及母体毒性，无影响剂量为 56 mg/kg/天（约相当于 MRHD 的 9 倍）。兔经口给予西酞普兰剂量高达 16 mg/kg/天（相当于 MRHD 的 5 倍）未见对胚胎/胎仔发育的不良影响。

围产期毒性试验中，大鼠于妊娠晚期至离乳经口给予西酞普兰 4.8、12.8、32 mg/kg/天，最高剂量（约相当于 MRHD 的 5 倍）时可见出生后 4 天内子代死亡率增加，子代生长停滞，无影响剂量为 12.8 mg/kg/天（约相当于 MRHD 的 2 倍）。大鼠于妊娠期至哺乳期早期经口给予西酞普兰 $\geq 24$  mg/kg/天（约相当于 MRHD 的 4 倍）时，观察到对子代死亡率和生长的类似影响，该试验中未确定无影响剂量。

#### 致癌性

NMRI/BOM 小鼠连续 18 个月掺食法经口给予西酞普兰，在剂量高达 240 mg/kg/天（相当于 MRHD 的 20 倍）时未见致癌性。COBS WI 大鼠连续 24 个月掺食法经口给予西酞普兰，在剂量为 8 或 24 mg/kg/天（分别相当于 MRHD 的 1.3 和 4 倍）时，可见小肠癌的发生率增加。此现象与人的相关性尚不明确。

### 【药代动力学】

#### 吸收

西酞普兰片剂可快速吸收（平均  $T_{\text{max}}$  大约为 3 小时），几乎完全吸收且不受食物摄入的影响。口服生物利用度约为 80%。

#### 分布

表观分布容积 ( $V_d$ ) 约为 12~17 L/kg。西酞普兰及其主要代谢物的血浆蛋白结合率低于 80%。

## 代谢

西酞普兰在肝脏内代谢为活性的去甲基西酞普兰、去二甲基西酞普兰、西酞普兰-N-氧化物和无活性的去氨基丙酸衍生物。所有的活性代谢物仍是 SSRI 类化合物，但作用比西酞普兰弱。血浆中主要存在的是西酞普兰原形药。通常情况下去甲基西酞普兰、去二甲基西酞普兰的浓度分别是西酞普兰的 30%~50%和 5%~10%。西酞普兰经 CYP2C19（约 38%）、CYP3A4（约 31%）和 CYP2D6（约 31%）转化为去甲基西酞普兰。

## 消除

西酞普兰的血浆消除半衰期 ( $T_{1/2}$ ) 约为 1.5 天，总血浆清除率 ( $Cl_s$ ) 约为 0.3~0.4 L/min，口服给药的血浆清除率 ( $Cl_{oral}$ ) 约为 0.4 L/min。西酞普兰主要(85%)经肝脏排泄，其余 (15%) 经肾脏排泄，日剂量中的 12%~23%的西酞普兰以原形从尿液中排泄。肝脏残余清除率约为 0.3 L/min，肾脏约为 0.05~0.08 L/min。

## 线性

西酞普兰的药代动力学呈线性，大约 1~2 周后达到稳态血浆浓度，每日剂量 40 mg 的平均稳态血浆浓度为 300 nmol/L（范围：165~405 nmol/L）。

## 老年患者 (>65 岁)

研究已经证实，在老年患者中由于代谢速率减慢导致半衰期延长，清除率下降。

## 肝功能降低者

肝损伤患者体内西酞普兰的代谢速度减慢。其半衰期及给定剂量下的平均稳态浓度约为肝功能正常患者的 2 倍。

## 肾功能降低者

以 20 mg 剂量单次给药后，轻中度肾功能降低患者体内西酞普兰的代谢速度减慢，但对其药代动力学无严重影响。尚无重度肾功能降低患者(清除率 < 20 mL/min)的数据。

## 多态性

体内研究显示西酞普兰的代谢对司巴丁/异喹胍的氧化作用 (CYP2D6) 无临床意义多态性。对于 CYP2C19，作为一种预防措施，对慢代谢者应该考虑使用 10 mg 的初始剂量。

## 【贮藏】

25℃ 以下室温保存。

## 【包装】

铝塑泡眼装：14 片/板/盒。

**【有效期】**

60 个月

**【执行标准】**

JX20150287

**【进口药品注册证号】**

H20170318

**【分装批准文号】**

国药准字 J20171048

**【药品上市许可持有人】**

名称：H. Lundbeck A/S 丹麦灵北药厂

注册地址：Ottoliavej 9 DK-2500 Valby, Denmark

**【生产企业】**

企业名称：H. Lundbeck A/S 丹麦灵北药厂

生产地址：Ottoliavej 9 DK-2500 Valby, Denmark

**【分装企业】**

企业名称：西安杨森制药有限公司

生产地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029) 82576616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>