阿瑞宁®

核准日期：2022 年 05 月 10 日

修改日期：2022 年 05 月 30 日

2022 年 08 月 26 日

氢溴酸伏硫西汀片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

在短期研究中，抗抑郁药能增加儿童、青少年和年轻成人中自杀意念和行为的风险。在年龄超过 24 岁的成人中，这类短期试验没有显示患者使用抗抑郁药后自杀意念和行为的风险增加；在 65 岁及 65 岁以上的成人中，患者使用抗抑郁药后风险降低（参见【注意事项】）。

开始接受抗抑郁药治疗的所有年龄患者都应当密切监测恶化的和新出现的自杀意念和行为。应当建议家属和看护人员密切观察并与处方医师交流（参见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：氢溴酸伏硫西汀片

英文名称：Vortioxetine Hydrobromide Tablets

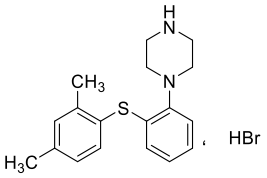
汉语拼音：Qingxiusuan Fuliuxiting Pian

【成份】

本品主要成份为氢溴酸伏硫西汀。

化学名称：1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-哌嗪，氢溴酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$

分子量：379.36

【性状】

本品为黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品用于治疗成人抑郁症。

【规格】

10 mg （按 $C_{18}H_{22}N_2S$ 计）

【用法用量】

本品应口服给药，可以与食物同服或空腹服用。

本品初始剂量和推荐剂量均为 10mg，每日一次。根据患者个体反应进行调整，剂量可增加至最大 20mg，每日一次，或最低可降低至 5mg，每日一次。

抑郁症状缓解后，建议继续接受本品治疗至少 6 个月，以巩固抗抑郁疗效。

停止治疗

接受本品治疗的患者停药时无需逐步减量。

肾或肝功能损害

无需根据肾功能或肝功能调整剂量（参见【注意事项】和【药代动力学】）。

【不良反应】

本品最常见的不良反应是恶心。

不良反应列表

不良反应发生率表述为：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100 至<1/10）；偶见（≥1/1,000 至<1/100）；罕见（≥1/10,000 至<1/1,000）；十分罕见（<1/10,000）；未知（现有数据无法预估）。根据临床试验信息和上市后的经验，列出此表。

系统器官分类	发生率	不良反应
免疫系统障碍	未知*	过敏反应
代谢和营养障碍	未知*	低钠血症
精神症状	常见	梦境异常
	未知*	失眠
	未知*	激越、攻击（参见【注意事项】）
神经系统	常见	头晕
	未知*	5-羟色胺综合征
眼科疾病	罕见	瞳孔散大（可能导致急性闭角型青光眼-参见【注意事项】）
血管系统	偶见	潮红
	未知	出血（包括血肿，瘀斑，鼻衄，胃肠道或阴道出血）
胃肠系统	十分常见	恶心
	常见	腹泻、 便秘、 呕吐
皮肤及皮下组织	常见	瘙痒，包括全身瘙痒
	偶见	盗汗
	未知*	血管性水肿、 荨麻疹、 皮疹

*上市后报告

特定不良反应描述

恶心

恶心通常为轻或中度，出现在开始治疗的前 2 周。该反应通常是一过性反应，一般不会

导致停药。胃肠道不良反应，如恶心，在女性中更常见。

老年患者

65 岁及以上的老年患者服用本品 10mg，每日一次，或以上剂量时，患者的退出率较高。

65 岁及以上的老年患者服用本品 20mg，每日一次时，恶心和便秘的发生率（分别为 42%和 15%）高于 65 岁以下患者（分别为 27%和 4%）（参见【注意事项】）。

性功能障碍

临床研究中采用亚利桑那性体验量表（ASEX）对性功能障碍进行了评估。本品剂量为 5-15mg 时与安慰剂之间没有差异。然而，本品剂量为 20mg 时，治疗中出现的性功能障碍（TESD）增多。

类别效应

主要在 50 岁及以上患者中开展的流行病学研究显示，接受相关类别抗抑郁药物 SSRIs 或 TCAs 治疗的患者的骨折风险升高。这一风险的发生机理不明，也不了解这一风险与本品是否存在相关性。

【禁忌】

对本品的活性成分或任一辅料过敏的患者禁用。

禁止与非选择性单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）或选择性单胺氧化酶 A（MAO-A）抑制剂联用（参见【药物相互作用】）。

【注意事项】

自杀/自杀想法或临床恶化

抑郁症与自杀想法、自残和自杀（自杀相关事件）的风险升高有关。这一风险可持续至患者达到临床治愈。接受治疗的前几周或更长时间内可能无法达到改善，因此应对患者进行密切监测，直至上述临床症状改善。依照常规临床经验，自杀风险在治疗早期可能升高。

已知发生过自杀相关事件的患者或者开始治疗前表现出明显自杀想法的患者出现自杀想法或自杀企图的风险较高，应在治疗期间予以密切监测。一项抗抑郁药与安慰剂对照，治疗精神疾病患者的临床研究荟萃分析显示，在 25 岁以下成人患者中与安慰剂相比，用药后发生自杀行为的风险升高。

应在治疗过程中对患者进行密切监控，特别是对高风险患者及治疗早期和调整剂量后。应提醒患者（和患者照护者）需要监测临床恶化、自杀行为或想法以及行为的异常变化，如果出现这些症状应立即就医。

癫痫发作

癫痫发作是服用抗抑郁药的一个潜在风险。因此，对于有癫痫发作病史的患者或有不稳定型癫痫的患者应谨慎给予本品（参见【药物相互作用】）。对于出现癫痫发作的患者或者癫痫发作频率提高的患者，应停止治疗。

5-羟色胺综合征（SS）或神经阻滞剂恶性综合征（NMS）

本品用药后可能发生 5-羟色胺综合征（SS）或神经阻滞剂恶性综合征（NMS），潜在危及生命。联用以下药物后发生 5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征的风险升高：5-羟色胺能活性物质（包括曲坦类）、妨碍 5-羟色胺代谢的药物（包括 MAOIs）、抗精神病药和其他多巴胺拮抗剂。应对患者进行 5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征症状和体征的监测（参见【禁忌】和【药物相互作用】）。

5-羟色胺综合征的症状包括精神状态改变（例如激动、幻觉和昏迷）、自主神经功能紊乱（例如心动过速、血压不稳定、高热）、神经肌肉异常（例如反射亢进、动作失调）和/或胃肠道症状（例如恶心、呕吐、腹泻）。如果发生上述情况，应立即停药，并且开始对症治疗。

躁狂/轻躁狂

本品应慎用于有躁狂/轻躁狂病史的患者，如果患者进入躁狂期，应停药。

攻击/激越

接受抗抑郁药（包括本品）治疗的患者也可能出现攻击、愤怒、激越和易激惹的感觉。应密切监测患者的情况和疾病状态。如果出现攻击性/激越行为或攻击性/激越行为恶化，应提醒患者（和患者照护者）就医。

出血

使用具有 5-羟色胺能效应的抗抑郁药（包括本品），罕见关于出血异常的报告，如瘀斑、紫癜和其他出血事件（包括胃肠道或妇科出血）。SSRIs/SNRIs 可能增加产后出血的风险，伏硫西汀也可能出现该风险（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。对于服用抗凝剂和/或已知可影响血小板功能药物[例如非典型抗精神病药和酚噻嗪类、大部分三环抗抑郁药、非甾体抗炎药（NSAIDs）、乙酰水杨酸（ASA）]的患者，以及已知有出血倾向/疾病的患者，建议慎用（参见【药物相互作用】）。

低钠血症

具有 5-羟色胺能效应的抗抑郁药（SSRIs、SNRIs）罕见关于低钠血症的报告，原因很可能是抗利尿激素分泌失调（SIADH）。对于存在风险的患者，例如老年人、肝硬化患者或联用已知可引起低钠血症的药物的患者，建议慎用。

对于发生症状性低钠血症的患者，应考虑停药，并采取适当的医学干预措施。

青光眼

据报道，瞳孔散大与抗抑郁药（包括本品）的使用有关。这种散瞳作用有可能使房角变窄，导致眼内压升高和闭角型青光眼。眼内压升高或有急性闭角型青光眼风险的患者，应谨慎使用。

老年人

本品用于老年患者的相关数据有限。因此，65 岁及以上患者服用伏硫西汀剂量超过 10 mg，每日一次时应谨慎（参见【老年用药】、【不良反应】和【药代动力学】）。

肾或肝功能损害

鉴于肾或肝功能损害的受试者易受伤害，且这些人群中使用本品治疗的数据有限，因此在治疗这些患者时应谨慎（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

对驾驶和操作机械能力的影响

本品对驾驶和操作机械能力没有影响或影响可忽略。然而，已报道本品有头晕等不良反应，因此患者在驾驶或操作危险机械时应谨慎，尤其是开始接受本品治疗或更改剂量时。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

关于本品用于孕妇的数据有限。

动物研究显示本品具有生殖毒性（参见【药理毒理】）。

孕产妇在妊娠晚期使用 5-羟色胺类药物，新生儿可能发生以下症状：呼吸窘迫、发绀、呼吸暂停、癫痫发作、体温不稳定、喂食困难、呕吐、低血糖、张力亢进、张力减退、反射亢进、震颤、神经过敏、易激惹、倦怠、不停哭泣、嗜睡和睡眠困难。出现这些症状的原因可能是停药产生的效应或过高 5-羟色胺活性。大部分情况下，此类并发症会在产后立即出现或短时间内（<24 小时）出现。

流行病学数据显示妊娠期（尤其是妊娠晚期）使用 SSRIs 可能增加新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）的风险。虽然尚无任何研究探讨过 PPHN 与本品之间的关联，然而考虑到相关作用机理（5-羟色胺浓度提高），不能排除这一潜在风险。

本品仅可用于对胎儿的预期获益超过潜在风险的妊娠期妇女。

观察性数据提供了产前一个月内暴露于 SSRI 或 SNRI 后产后出血风险增加（小于 2 倍）的证据。尽管尚未研究接受伏硫西汀治疗与产后出血之间的相关性，但考虑到相关作用机制，本品可能存在风险（参见【注意事项】）。

哺乳期

现有动物数据显示本品及其代谢产物可分泌入乳汁。因此预期本品可分泌入人体乳汁。不排除母乳喂养对婴儿带来的风险。因此必须权衡哺乳对孩子的益处及药物治疗对母亲的益处，从而决定是否停止哺乳或停止/放弃本品治疗。

生育力

在雄性和雌性大鼠中开展的生育力研究显示，本品对生育力、精子质量或交配功能没有影响（参见【药理毒理】）。

存在服用相关类别的抗抑郁药（SSRIs）对精子质量产生可逆性影响的病例报道。迄今为止尚未观察到对人的生育力有影响。

【儿童用药】

不建议将本品用于治疗 7 至 11 岁儿童的抑郁症，因为尚未确定伏硫西汀在该年龄组中

的安全性和有效性。本品不应用于 12 至 17 岁患有抑郁症（MDD）的青少年，因为尚未证明其有效性。在接受抗抑郁药治疗的儿童和青少年的临床研究中，与安慰剂组相比，治疗组更为频繁地观察到自杀相关行为（自杀企图和自杀想法）和敌对行为（主要是攻击、对抗行为、愤怒）。

儿童人群临床有效性和安全性

在 12 至 17 岁 MDD 青少年患者中进行了一项为期 8 周的随机、双盲、安慰剂对照、活性药物对照、固定剂量研究。该研究包括一个 4 周、单盲、安慰剂导入期，采用标准化的心理社会干预措施（N=777）；仅将导入期的无应答者（N=615）随机化。共有 308 例 12 至 17 岁抑郁症（MDD）青少年患者接受了伏硫西汀治疗。基于儿童抑郁评定量表修订版（CDRS-R）总分，伏硫西汀 10 mg/天和 20 mg/天均未在统计学上显著优于安慰剂。活性对照药（氟西汀 20 mg/天）与安慰剂在 CDRS-R 总分方面具有统计学差异。总体而言，伏硫西汀在青少年中的不良反应特征与成人相似，但青少年报告的腹痛相关事件和自杀想法的发生率高于成人。与伏硫西汀 10 mg/天（2.7%）、氟西汀（3.3%）和安慰剂（1.3%）相比，接受伏硫西汀 20 mg/天治疗的患者（5.6%）因不良事件（主要是自杀想法、恶心和呕吐）而终止治疗的比例最高。伏硫西汀治疗组最常报告的不良事件为恶心、呕吐和头痛。在 4 周单盲导入期（安慰剂组 777 例中的 13 例 [1.7%]）和 8 周治疗期间（伏硫西汀 10 mg/天组 147 例中的 2 例 [1.4%]、伏硫西汀 20 mg/天组 161 例中的 6 例 [3.7%]、氟西汀组 153 例中的 6 例 [3.9%]、安慰剂组 154 例中的 0 例 [0%]），自杀想法和行为均报告为不良事件。各治疗组间采用哥伦比亚自杀严重程度评定量表（C-SSRS）测量的自杀想法和行为相似。

儿童人群药代动力学

基于药代动力学研究（7 至 17 岁）以及有效性和安全性研究（12 至 17 岁）的数据，使用群体建模分析研究了儿童抑郁症患者口服 5-20 mg 伏硫西汀，每日一次后的药代动力学。伏硫西汀在儿童患者中的药代动力学特征与在成人患者中观察到的相似。

【老年用药】

对于 65 岁及以上的患者，本品的初始剂量为最低有效剂量每日 5mg，每日一次。因数据有限，建议当剂量超过 10 mg，每日一次时，应谨慎（参见【注意事项】）。

【药物相互作用】

本品在肝脏内广泛代谢，主要是由细胞色素 CYP2D6 介导。CYP3A4/5 和 CYP2C9 也参与其代谢，但影响较小（参见【药代动力学】）。

其他药物影响本品的可能性

不可逆性、非选择性 MAOIs

由于存在发生 5-羟色胺综合征的风险，禁止将本品与不可逆性非选择性 MAOIs 联用。不可逆性非选择性 MAOIs 停药 14 天后才能开始本品的治疗。本品停药 14 天后才能开始不可逆性非选择性 MAOIs 的治疗（参见【禁忌】）。

可逆性、选择性 MAO-A 抑制剂（吗氯贝胺）

禁止将本品与可逆性、选择性 MAO-A 抑制剂（例如吗氯贝胺）联用（参见【禁忌】）。如果证实必须联用，所添加药物应采用最低剂量并且在临床上密切监测 5-羟色胺综合征（参见【注意事项】）。

可逆性、非选择性 MAOIs（利奈唑胺）

禁止将本品与弱可逆性、非选择性 MAOIs（例如抗生素利奈唑胺）联用（参见【禁忌】）。如果必须联用，所添加药物应采用最低剂量并且在临床上密切监测 5-羟色胺综合征（参见【注意事项】）。

不可逆性、选择性 MAO-B 抑制剂（司来吉兰、雷沙吉兰）

本品与选择性 MAO-B 抑制剂（如司来吉兰或雷沙吉兰）联用后发生 5-羟色胺综合症的风险低于与 MAO-A 抑制剂联用，但是联用时仍需谨慎，有必要密切监测 5-羟色胺综合征（参见【注意事项】）。

5-羟色胺类药物

与具有 5-羟色胺能效应的药物（例如曲马多、舒马普坦和其他曲坦类）联用可能导致 5-羟色胺综合征（参见【注意事项】）。

圣约翰草

与具有 5-羟色胺能效应的抗抑郁药和含有圣约翰草（贯叶连翘）的草药联用可能导致包括 5-羟色胺综合征在内的不良反应的发生率升高（参见【注意事项】）。

降低癫痫发作阈值的药物

具有 5-羟色胺能效应的抗抑郁药可降低癫痫发作阈值。当与其他可降低癫痫发作阈值的药物联用时应谨慎[例如抗抑郁药（三环抗抑郁药、SSRIs、SNRIs）、精神安定药（酚噻嗪类、噻吨类和苯丁酮类）、甲氟喹、安非他酮、曲马多]（参见【注意事项】）。

ECT（电惊厥疗法）

尚无同步给予本品和 ECT 的临床经验，需慎用。

CYP2D6 抑制剂

在健康受试者中，同时给予本品（10mg/日）与安非他酮（强效 CYP2D6 抑制剂，150mg/次，每日二次）14 天后，本品的暴露水平（血药浓度-时间曲线下面积（AUC））升高 2.3 倍。服用本品后再联用安非他酮所产生的不良反应，高于服用安非他酮后再联用本品。根据患者的个体反应，如果在本品治疗中加用强效 CYP2D6 抑制剂（例如安非他酮、奎尼丁、氟西汀、帕罗西汀），可考虑降低本品的使用剂量（参见【用法用量】）。

CYP3A4抑制剂和 CYP2C9、CYP2C19抑制剂

在健康受试者中，如果服用酮康唑 400mg/日（CYP3A4/5 和 P 糖蛋白抑制剂）6 天后或服用氟康唑 200mg/日（CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4/5 抑制剂）6 天之后加用本品，观察到本品 AUC 分别升高 1.3 和 1.5 倍。无需进行剂量调整。

在健康受试者中，未观察到奥美拉唑（CYP2C19 抑制剂）40mg 单次给药对本品多次给药的药代动力学产生抑制作用。

CYP2D6 弱代谢者中的相互作用

CYP2D6 弱代谢者合用强效 CYP3A4 抑制剂（例如伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、考尼伐坦和许多 HIV 蛋白酶抑制剂）和 CYP2C9 抑制剂（例如氟康唑和胺碘酮）的情况，尚未有具体研究，但是与上文所说的中等影响相比，预测联合治疗将导致这类患者的本品暴露水平发生更加明显的升高（参见【药代动力学】）。

根据患者的个体反应，如果 CYP2D6 弱代谢者联用 CYP3A4 或 CYP2C9 强效抑制剂，可考虑降低本品的使用剂量。

细胞色素 P450 诱导剂

在健康受试者中，如果给予利福平 600mg/日（CYP 同工酶广谱诱导剂）10 天后单次加用本品 20mg，观察到本品 AUC 降低 72%。根据个体患者反应情况，如果在本品治疗中加用细胞色素 P450 广谱诱导剂（例如利福平、卡马西平、苯妥英），可考虑进行剂量调整（参见【用法用量】）。

酒精

在健康受试者中单次联用酒精（0.6g/kg）和本品 20mg 或 40mg 后，未观察到对本品或酒精的药代动力学有显著影响，相对于安慰剂组，亦未观察到显著的认知功能损害。然而抗抑郁药治疗期间不建议饮酒。

乙酰水杨酸

在健康受试者中未观察到乙酰水杨酸 150mg/日多次给药对本品多次给药的药代动力学有影响。

<u>本品影响其他药物的可能性</u>

抗凝剂和抗血小板药

在健康受试者中多次联用本品与固定剂量华法林后，相对于安慰剂组，未观察到对国际标准化(凝血酶原时间)比值(INR)、凝血酶原或血浆 R-\S-华法林值有显著影响。此外，在健康受试者中，如果本品多次给药后加用乙酰水杨酸 150mg/日，相对于安慰剂组，未观察到对血小板凝集，或者对乙酰水杨酸/水杨酸的药代动力学产生显著抑制作用。然而，本品与口服抗凝剂或抗血小板药联用存在药效学相互作用，可能导致出血风险增高，因此联用时应谨慎（参见【注意事项】）。

细胞色素 P450 底物

体外条件下，本品对 CYP450 同工酶未显示出任何潜在的抑制或诱导作用（参见【药代动力学】）。

在健康受试者中，本品多次给药后未观察到对以下细胞色素 P450 同工酶有抑制作用：

CYP2C19（奥美拉唑、地西泮）、CYP3A4/5（炔雌醇、咪达唑仑）、CYP2B6（安非他酮）、CYP2C9（甲苯磺丁脲、S-华法林）、CYP1A2（咖啡因）或 CYP2D6（右美沙芬）。

本品与地西泮或复方口服避孕药联用未观察到药效学相互作用。本品与地西泮 10mg（单次给药）联用后，相对于安慰剂组，未观察到显著的认知功能损害。本品与复方口服避孕药（炔雌醇 30μg/左炔诺孕酮 150μg）联用之后，相对于安慰剂组，未观察到对性激素水平产生显著影响。

锂盐、色氨酸

在锂盐达稳态血药浓度的健康受试者中，多次给予本品后，未观察到对本品有临床意义的影响。然而，有报道与锂盐或色氨酸联用时具有 5-羟色胺能效应抗抑郁药作用增强，因此本品与上述药物联用时应谨慎。

对尿样药物筛查的干扰

据报道，服用本品的患者尿液酶免疫分析法检测美沙酮呈假阳性。在分析阳性尿样药物筛查结果时应谨慎，并应考虑采用替代分析技术（如色谱方法）进行确认。

【药物过量】

临床研究中服用 40mg-75mg 剂量范围的本品之后可引起以下不良反应加重：恶心、体位性头晕、腹泻、腹部不适、全身瘙痒、嗜睡和潮红。

本品上市后经验主要包括药物过量，最高达 80mg。在大多数情况下，无相关症状报告或症状仅为轻度。最常报告的症状是恶心和呕吐。

本品高于 80mg 的用药经验有限。在用药剂量高出治疗剂量数倍时，有癫痫发作和 5-羟色胺综合征的情况发生。

用药过量的处置方式包括对症治疗和相关监测，建议进行医学随访。

【临床试验】

临床有效性和安全性

本品治疗抑郁症的有效性和安全性已经在临床研究中（超过 6700 例以上患者）得到验证，其中短期研究（≤12 周）纳入超过 3700 例患者。已经在成人（包括老年人）中开展了用于评价本品对于 MDD 短期有效性的 12 项双盲、安慰剂对照、6/8 周、固定剂量研究。12 项研究中，其中 9 项研究有至少 1 个剂量组显示了本品的有效性，体现在 Montgomery-Asberg 抑郁评定量表（MADRS）或 24 项 Hamilton 抑郁评定量表（HAM-D_{24}）的总分与安慰剂组之间存在至少 2 分的差异。本品治疗组中达到有效和临床治愈的患者比例，以及临床总体印象-改善（CGI-I）的程度都显著高于安慰剂组，显示了本品治疗的临床意义，也支持了本品的有效性。本品有效性随着剂量的提高而提高。

对成人短期安慰剂对照研究中第 6/8 周的 MADRS 总分相较于基线的平均变化所做的荟萃分析（MMRM），为单项研究中的效应提供了支持。在荟萃分析中，各项研究与安慰剂之间的总体平均差异具有统计学显著性：5、10 和 20mg/日剂量分别为-2.3 分（p=0.007）、-

3.6 分（p<0.001）和-4.6 分（p<0.001）；荟萃分析中 15mg/日剂量与安慰剂之间的差异未达到统计显著，但与安慰剂之间的平均差异达到-2.6 分。对治疗有效者的汇总分析为本品的有效性提供了支持，服用本品能达到治疗有效的患者比例范围是 46%-49%，与之相比安慰剂为 34%（p<0.01；NRI 分析）。

此外，5-20mg/日剂量范围的本品对抑郁症患者有广谱的抗抑郁有效性（通过所有 MADRS 单项分数的改善进行评估）。

一项 MDD 患者的 12 周双盲、灵活剂量比较研究，考察了本品和阿戈美拉汀 25 或 50mg/日，进一步证明了本品 10 或 20mg/日的有效性。通过 MADRS 总分改善情况所做的评估显示，本品在统计学上显著优于阿戈美拉汀，此外通过治疗有效和临床治愈患者比例以及 CGI-I 改善情况显示的临床相关性也支持这一点。

维持治疗

在预防复发的研究中验证了本品抗抑郁疗效的持续性。12 周开放治疗后达到临床治愈的患者随机分配到本品（5 或 10 mg/日）组或安慰剂组，然后在至少 24 周（24-64 周）的双盲期内观察复发情况。在主要终点评估指标方面（抑郁症的复发时间），本品优于安慰剂（p=0.004），风险比为 2.0，即安慰剂组的复发风险为本品组的 2 倍。

老年患者

在一项对老年抑郁症患者（年龄≥65 岁，n=452，其中 156 人服用本品）开展的 8 周双盲、安慰剂对照、固定剂量的研究中，通过评估 MADRS 和 HAM-D_{24} 总分改善情况证实本品（5mg/日）优于安慰剂。观察到的本品效应为第 8 周时 MADRS 总分与安慰剂之间存在着 4.7 分的差异（MMRM 分析）。

患有重度抑郁或者抑郁合并高焦虑症状的患者

在针对重度抑郁症患者（基线 MADRS 总分≥30）以及合并高焦虑症状的抑郁症患者（基线 HAM-A 总分≥20）开展的短期研究中，本品也显示了有效性（第 6/8 周时 MADRS 总分与安慰剂之间的总体平均差异范围分别是 2.8-7.3 分和 3.6-7.3 分（MMRM 分析））。在专门针对老年人的研究中，本品对于这些患者也有效。

对这一患者人群的长期预防复燃研究，也显示了本品抗抑郁效应的持续性。

本品对数字符号转换测试（DSST），圣地亚哥大学基于任务的生活能力测试（UPSA）（客观评价）和认知损害自察问卷（PDQ）以及认知和生理功能调查问卷（CPFQ）（主观评价）得分的影响

已在 2 项成年人和 1 项老年人短期安慰剂对照研究中研究了本品（5-20mg/日）对 MDD 患者的有效性。

与安慰剂相比，本品对数字符号转换测试（DSST）有显著改善，在 2 项成年人研究中，差异范围在 Δ=1.75（p=0.019）到 4.26（p<0.0001）之间，在老年人研究中差异量为 Δ=2.79（p=0.023）。在所有 3 项研究中 DSST 正确符号数相较于基线的平均变化的荟萃分析中

（ANCOVA, LOCF），本品与安慰剂具有显著差异（p<0.05），标准效应量为 0.35。在 3 项研究的荟萃分析中，校正了 MADRS 总分的改变后，结果表明本品与安慰剂在 DSST 正确符号数相较于基线的平均变化值上仍然存在显著差异（p<0.05），标准效应量为 0.24。

一项研究采用圣地亚哥大学基于任务的生活能力测试（UPSA）评价了本品对功能的影响。本品与安慰剂存在统计显著性差异。本品得分为 8.0 分，安慰剂为 5.1 分（p=0.0003）。

在一项研究中，使用认知损害自察问卷（PDQ）评价主观认知功能，本品优于安慰剂，相比于基线的减分值，本品的减分值为14.6，而安慰剂为10.5（p=0.002）。当采用认知和生理功能调查问卷进行评价时，本品与安慰剂在主观认知功能评价方面没有显著性差异，相比于基线，本品减分值为8.1，而安慰剂为6.9（p=0.086）。

耐受性和安全性

已经在短期和长期研究中确定了本品在 5-20mg/日剂量范围内的安全性和耐受性。关于不良反应的相关信息，参见【不良反应】。

相对于安慰剂组，本品不会引起失眠和嗜睡的发生率升高。

在短期和长期安慰剂对照临床研究中，系统性评估了本品突然停药后可能发生的停药症状。本品短期（6-12 周）或长期（24-64 周）治疗后，停药症状的发生率或表现与安慰剂之间无临床差异。

在本品的短期和长期临床研究中，自行报告的性功能不良反应的发生率较低，并且与安慰剂类似。在采用亚利桑那性体验量表（ASEX）的研究中，本品剂量为 5-15mg/日时，治疗中出现的性功能障碍（TESD）发生率以及 ASEX 总分与安慰剂之间未显示有临床意义的差异。当本品剂量为 20mg/日时，与安慰剂相比观察到 TESD 增多（发生率差异为 14.2%，95%CI[1.4，27.0]）。

一项为期 8 周、双盲、灵活剂量、对照研究 (n＝424)，在接受 SSRIs（西酞普兰、帕罗西汀或舍曲林）治疗至少 6 周，SSRIs 治疗诱导产生 TESD，且抑郁症状得到改善（基线 CGI-S≤3）的患者中，进一步评价了伏硫西汀与艾司西酞普兰对性功能的影响。根据第 8 周 CSFQ-14 总分变化的差异（2.2 分，p=0.013），伏硫西汀 10-20mg/日引起的 TESD 显著少于艾司西酞普兰 10-20mg/日。第 8 周时，伏硫西汀组（162 例（74.7%））与艾司西酞普兰组（137 例（66.2%））相比，有效率无显著差异（OR 1.5，p=0.057）。抗抑郁作用在两个治疗组均得到了维持。

在短期和长期临床研究中，相对于安慰剂组，本品对体重、心率或血压无影响。

临床研究中未观察到肝脏和肾脏评估结果出现有临床意义的变化。

在 MDD 患者中，本品未对 ECG 参数产生任何有临床意义的影响，包括 QT、QTc、PR 和 QRS 间期。在对健康受试者开展的一项全面 QTc 研究中，在高达每日 40mg 剂量下，未观察到 QTc 间期有延长可能性。

【药理毒理】

药理作用

氢溴酸伏硫西汀抗抑郁的作用机制尚不完全明确，但被认为与抑制 5-羟色胺（5-HT）再摄取，增强中枢神经系统的 5-羟色胺活性有关。氢溴酸伏硫西汀还具有其他一些活性，包括 5-HT_3 受体拮抗作用和 5-HT_{1A} 受体激动作用，这些活性在氢溴酸伏硫西汀抗抑郁中的作用尚未确定。

伏硫西汀与人 5-HT 转运体具有高亲和力（Ki=1.6nM），但对去甲肾上腺素转运体（Ki=113nM）或多巴胺转运体（Ki>1000nM）无亲和力。伏硫西汀能强效、选择性地抑制 5-HT 再摄取（IC_{50}=5.4nM）。伏硫西汀与 5-HT_3（Ki=3.7nM）、5-HT_{1A}（Ki=15nM）、5-HT_7（Ki=19nM）、5-HT_{1D}（Ki=54nM）、5-HT_{1B}（Ki=33nM）受体结合，是 5-HT_3、5-HT_{1D} 和 5-HT_7 受体的拮抗剂，5-HT_{1B} 受体的部分激动剂和 5-HT_{1A} 受体激动剂。

毒理研究

遗传毒性

伏硫西汀 Ames 试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，最高剂量为 120mg/kg/日（按照体表面积折算，约为人体最大推荐剂量 20mg/日的 58 倍，未见对雌、雄大鼠生育力和早期胚胎发育有明显影响。

大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，最高剂量分别为 160mg/kg/日和 60mg/kg/日（按照体表面积折算，分别约为人体最大推荐剂量的 77 倍和 58 倍），对胎仔未见致畸作用；但在≥30mg/kg/日（大鼠）和 10mg/kg/日（兔）剂量下（按照体表面积折算，分别约为人体最大推荐剂量的 15 倍和 10 倍），可见发育迟缓，主要表现为胎仔体重降低、骨化延迟。

大鼠围产期毒性试验中，在≥40mg/kg/日剂量下（按照体表面积折算，约为人体最大推荐剂量的 20 倍）可导致活产数降低、幼仔出生后早期死亡率升高，此外，高剂量 120mg/kg/日（按照体表面积折算，约为人体最大推荐剂量的 58 倍）可导致子代从出生到离乳时间段的体重降低，40mg/kg 和 120mg/kg 可致发育略有延迟（尤其是睁眼时间）。幼仔发育的 NOAEL 为 10mg/kg/日（按照体表面积折算，约为人体最大推荐剂量的 5 倍）。

致癌性

采用 CD-1 小鼠和 Wistar 大鼠进行了连续 2 年经口给药的致癌性试验，小鼠最高给药剂量为 50mg/kg/日（雄性）和 100mg/kg/日（雌性），大鼠最高给药剂量分别为 40mg/kg/日（雄性）和 80mg/kg/日（雌性），按照体表面积折算，分别约为人体最大推荐剂量的 12、24 和 20、39 倍。

在大鼠中，80mg/kg/日（约为人体最大推荐剂量的 39 倍）雌性大鼠直肠良性息肉样腺

瘤发生率明显升高，但 30mg/kg/日（约为人体最大推荐剂量的 15 倍）雌性大鼠和 40mg/kg/日（约为人体最大推荐剂量的 20 倍）雄性大鼠均未见该发现。这可能与试验所用溶媒（10%羟丙基-β-环糊精）所致的炎症和增生有关。小鼠致癌性试验中未见致癌性。

【药代动力学】

吸收

本品口服给药后吸收缓慢充分但良好，在 7-11 小时内血浆浓度达到峰值。5、10 或 20mg/日多次给药后，观察到的平均 C_{max} 值为 9-33ng/mL。绝对生物利用度为 75%。未观察到食物对药代动力学的影响（参见【用法用量】）。在大约 2 周内达到稳态血浆浓度。

分布

平均分布容积（V_{ss}）为 2,600L，提示其广泛分布在血管外。本品与血浆蛋白之间发生高度结合（98-99%），且该结合显示不依赖于本品血浆浓度。

生物转化

本品在肝脏内广泛代谢，主要是通过 CYP2D6 及小部分通过 CYP3A4/5 和 CYP2C9 催化进行氧化反应，以及之后的葡萄糖醛酸结合。

药物相互作用试验中未观察到本品对 CYP 同工酶 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4/5 有抑制或诱导作用。本品是一种弱 P-gp 底物和抑制剂。

本品的主要代谢物不具有药理学活性。

消除

平均消除半衰期和口服清除率分别为 66 小时和 33L/小时。大约 2/3 的无活性本品代谢物通过尿液排出，大约 1/3 通过粪便排出。通过粪便排出的本品的量可忽略。

线性/非线性

药代动力学在研究的剂量范围（2.5-60mg/日）内呈线性且不具有时间依赖性。

基于 5-20mg/日多次给药后的 AUC_{0-24h}，蓄积指数为 5-6，与半衰期相符。

特殊人群

老年患者

在健康老年受试者（年龄≥65 岁；n=20）中，10mg/日多次给药后本品的暴露水平（C_{max} 和 AUC）比健康年轻对照受试者（年龄≤45 岁）提高 27%。对于 65 岁及以上患者，应将最低有效剂量 5mg，每日一次作为本品的初始剂量。然而，对老年患者，当伏硫西汀的剂量超过 10 mg，每日一次时应谨慎（参见【老年用药】）。

肾功能损伤患者

本品 10mg 单次给药后，与相应的健康对照相比，采用 Cockcroft-Gault 公式估算出的肾损伤（轻度、中度或重度；每组 n=8）可使暴露水平发生中等升高（最高为 30%）。在末期肾病患者中，10mg 剂量本品单次给药后，透析过程中只减少了少部分本品（AUC 和 C_{max} 降

低了 13%和 27%；n=8）。无需根据肾功能做出剂量调整（参见【用法用量】和【注意事项】）。

肝功能损伤患者

将轻度、中度或重度肝功能损害（分别为 Child-Pugh 标准 A、B 或 C 级）受试者（n=6-8）的药代动力学与健康志愿者进行比较。轻度或中度肝功能损害受试者的 AUC 变化低于 10%，重度肝功能损害受试者的 AUC 变化高于 10%。所有组的 C_{max} 变化均低于 25%。无需根据肝功能进行剂量调整（参见【用法用量】和【注意事项】）。

CYP2D6 基因型

CYP2D6 弱代谢者体内的本品血浆浓度约为强代谢者体内的 2 倍。在 CYP2D6 弱代谢者中联用强效 CYP3A4/2C9 抑制剂可能导致暴露水平增加（参见【药物相互作用】）。

在 CYP2D6 超快代谢者中，本品 10mg/日的血浆浓度，在 5mg/日和 10mg/日剂量用于强代谢者后达到的血浆浓度之间。可根据患者的个体反应考虑进行剂量调整（参见【用法用量】）。

【贮藏】

密封，在 30℃以下保存。

【包装】

铝塑包装：7 片/板×1 板/盒、14 片/板×1 板/盒、14 片/板×2 板/盒、14 片/板×4 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH04652022

【批准文号】

国药准字 H20223303

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网　　址：http://www.hansoh.cn

602319B02