

核准日期:2024年10月22日



# 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 警示语:自杀倾向和抗抑郁药物

抑郁症和某些精神障碍本身与自杀风险的增加有关。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,抗抑郁药物增加了青少年和青年(≤24岁)患者自杀倾向(自杀意念和自杀的行为)的风险。任何人如果考虑将盐酸帕罗西汀肠溶缓释片或其他抗抑郁药物用于青少年和青年(≤24岁),都必须在其风险和临床需求之间进行权衡。短期的临床试验没有显示出,与安慰剂相比年龄大于24岁的成年人使用抗抑郁药物会增加自杀倾向的风险;而在年龄65岁及以上的成年人中,使用抗抑郁药物后,自杀倾向的风险有所降低。必须密切观察所有老年患者使用抗抑郁药物后,自杀倾向的临床症状的恶化、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并与医生进行沟通。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片未被批准用于儿童患者(见【注意事项】-警告,临床症状的恶化和自杀风险)。

## 【药品名称】

通用名称:盐酸帕罗西汀肠溶缓释片

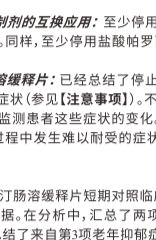
英文名称:Paroxetine Hydrochloride Enteric-Coated Sustained-release Tablets

汉语拼音:Yansuan Paluoxiting Changrong Huanshipian

## 【成份】

本品主要成份是盐酸帕罗西汀。

化学名称:(-)-(3S,4R)-4-(4-氟苯基)-3-[[[(3,4-二甲氧基)苯氧基]甲基]哌啶盐酸盐半水合物。  
化学结构式:  
盐酸帕罗西汀的分子式由C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub>·HCl和等价于结晶态的1/2H<sub>2</sub>O组成。帕罗西汀游离基和其盐酸盐的分子量分别为329.3 g/mol和365.5 g/mol,其化学结构式如下:



分子式:C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub>·HCl·1/2H<sub>2</sub>O

分子量:374.8(游离基为329.3)

## 【性状】

本品为粉红色圆形薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

适用于治疗成人抑郁症。

在两项对符合美国精神障碍诊断统计手册(第四版)标准的抑郁症门诊患者进行的12周对照临床试验中,确立了盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗抑郁症发作的有效性。尚未充分研究帕罗西汀对住院抑郁患者的抗抑郁作用。  
尚未在对照临床试验中对帕罗西汀肠溶缓释片超过12周的疗效安全性进行系统的评价;可是,在对照临床试验中证实了帕罗西汀缓释片对抑郁患者长达1年维持治疗的有效性(参见【临床药理】)。医生如果选择帕罗西汀肠溶缓释片进行长期治疗,应该定期对药物用于个体患者的长期有效性进行再评估。

## 【规格】

25mg(按C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub>计)

## 【用法用量】

**常用初始剂量:** 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片一般在早晨一次给药,餐前后均可。推荐的初始剂量为25mg/天。临床试验中,患者接受的剂量范围为25mg/天~62.5mg/天,结果显示帕罗西汀肠溶缓释片治疗抑郁症的有效性。与所有对抑郁症有效的药物一样,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的完全起效有一个时间延迟。一些25mg/天剂量的患者可能通过剂量增加而取得疗效,以日剂量12.5mg的幅度增量,每次增加剂量的间隔时间至少1周。最高给药剂量为62.5mg/天。  
应告诫患者帕罗西汀肠溶缓释片须整片吞下,不能咀嚼或压碎。

**维持治疗:** 目前有关盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗的患者需要维持给药多长时间还没有确定的依据。一般认为,抑郁症的急性发作需要几个月甚至更长时间的药物维持治疗。目前尚不能确定本品用于维持治疗的剂量是否应及急性期治疗剂量相同。  
盐酸帕罗西汀缓释片有效性的系统评价已经表明平均剂量30mg/天连续治疗1年以上能维持有效性,根据相对生物利用度测定,该剂量相当于盐酸帕罗西汀肠溶缓释片37.5mg/天(参见【临床药理-药代动力学】)。

## 【不良反应】

关于盐酸帕罗西汀肠溶缓释片短期对照临床研究中观察到的不良事件的信息来自3项安慰剂对照临床试验数据。在分析中,汇总了两项抑郁症临床试验,其入选患者的年龄范围为18岁~65岁,并单独总结了来自第3项老年抑郁症临床试验(年龄60岁~88岁)的信息。  
其它不良事件信息来自与帕罗西汀肠溶缓释片和盐酸帕罗西汀速释片相关的附加不良事件信息(参见其他不良事件)。

### 在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片短期对照临床试验中所观察到的不良事件:

**导致治疗终止的不良事件:** 在汇总的两项抑郁症的临床试验中,有10%(21/212)的患者因不良事件停用帕罗西汀肠溶缓释片。最常见的(≥1%)并考虑与药物相关的(例如,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片停药率高于安慰剂组2倍或以上的事件)不良事件见下表:

	盐酸帕罗西汀肠溶缓释片 (n=212)	安慰剂 (n=211)
恶心	3.7%	0.5%
衰弱	1.9%	0.5%
头晕	1.4%	0.0%
嗜睡	1.4%	0.0%

在1项抑郁老年患者治疗的对照临床试验中,使用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的患者中有13%(13/104)因不良事件停止治疗。符合上述标准的不良事件见下表:

	盐酸帕罗西汀肠溶缓释片 (n=104)	安慰剂 (n=109)
恶心	2.9%	0.0%
头痛	1.9%	0.9%
抑郁	1.9%	0.0%
肝功能异常	1.9%	0.0%

**常见不良事件:** 两项临床试验的汇总资料,记录了盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗抑郁症的常见不良事件(发生率高于5%,且至少高于安慰剂组2倍以上,见下表):有:射精异常、视物异常、便秘、性欲下降、腹泻、头晕、头痛、女性功能障碍、恶心、嗜睡、多汗、创伤、震颤和打呵欠。  
使用相同的标准,在老年抑郁症患者临床试验中与使用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片相关的不良事件有:射精异常、便秘、食欲下降、口干、阳痿、感染、性欲下降、多汗和震颤。

**对照临床试验的不良事件发生率:** 表1总结了两项短期(12周)安慰剂对照临床试验中,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗组抑郁症患者发生率1%或以上不良事件,患者年龄范围为18岁~65岁,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的剂量范围为25 - 62.5mg/天。表2总结了在1项短期(12周)安慰剂对照临床试验中老年(60~88岁)抑郁症患者中,使用帕罗西汀肠溶缓释片组发生率5%或以上的不良事件,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的剂量范围为12.5 - 50mg/天。  
提醒医生注意,以上不良事件并不能用于预测在常规临床实践中的不良事件发生率,因为临床患者的特征和其他因素与临床试验中患者有所区别。同样地,其他临床研究涉及不同治疗、不同用法和研究者所获得的发生频度的数字也是不可比的。引用数据为显示在群体试验中估计药物和非药物因素对不良事件发生率的相关程度,为医生处方时提供参考。

### 表1. 两项盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗抑郁症的临床试验中,发生率≥1%的治疗期间不良事件<sup>1,2</sup>

人体系统/不良事件	不良事件发生率(%)	
	盐酸帕罗西汀肠溶缓释片 (n=212)	安慰剂 (n=211)
<b>全身性</b>		
头痛	27%	20%
衰弱	14%	9%
感染 <sup>1</sup>	8%	5%
腹痛	7%	4%
背痛	5%	3%
外伤 <sup>4</sup>	5%	1%
疼痛 <sup>1</sup>	3%	1%
变态反应 <sup>1</sup>	2%	1%
<b>心血管系统</b>		
心悸	1%	0%
血管扩张 <sup>7</sup>	2%	0%
<b>消化系统</b>		
恶心	22%	10%
腹泻	18%	7%
口干	15%	8%
便秘	10%	4%
腹胀	6%	4%
食欲减退	4%	2%
呕吐	2%	1%
<b>神经系统</b>		
嗜睡	22%	8%
失眠	17%	9%
头晕	14%	4%
性欲减退	7%	3%
震颤	7%	1%
肌张力增高	3%	1%
感觉异常	3%	1%
激越	2%	1%
紊乱	1%	0%
<b>呼吸系统</b>		
哈欠	5%	0%
鼻炎	4%	0%
咳嗽加重	2%	1%
支气管炎	1%	0%
<b>皮肤及外周组织</b>		
多汗	6%	2%
光敏感	2%	0%
<b>特殊感觉</b>		
视觉异常 <sup>1</sup>	5%	1%
味觉异常	2%	0%
<b>泌尿生殖系统</b>		
射精异常 <sup>10</sup>	26%	1%
女性性功能异常 <sup>11</sup>	10%	<1%
阳痿 <sup>7</sup>	5%	3%
泌尿道感染	3%	1%
月经失调 <sup>1</sup>	2%	<1%
阴道炎 <sup>7</sup>	2%	0%

1. 未包括盐酸帕罗西汀肠溶缓释片组发生率低于或等于安慰剂组的不良事件。这些不良事件包括:恶心、焦虑、头晕、人格解体、痛经、消化不良、运动功能亢进、食欲亢进、肌痛、神经疼、咽喉炎、紫癜、皮疹、呼吸困难、鼻塞、尿频和体重增加。  
2. <1%是指大于0,小于1%。  
3. 大多数为流感。  
4. 不明显的多种损伤。  
5. 不明显的多种部位疼痛。  
6. 最常见为季节性过敏性症状。  
7. 常见脸红。  
8. 主要为视物模糊。  
9. 根据男性或女性人数。  
10. 主要为性快感缺失和射精延迟。  
11. 主要为性快感缺失和高潮延迟。

### 表2. 一项盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗老年抑郁症临床试验中,发生率≥5%的治疗期间不良事件<sup>1,2</sup>

人体系统/不良事件	%不良事件报告率	
	盐酸帕罗西汀肠溶缓释片 (n=104)	安慰剂 (n=109)
<b>全身性</b>		
头痛	17%	13%
衰弱	15%	14%
外伤	8%	5%
感染	6%	2%
<b>消化系统</b>		
口干	18%	7%
腹泻	15%	9%
便秘	13%	10%
消化不良	13%	5%
食欲下降	12%	5%
腹胀	8%	7%
<b>神经系统</b>		
嗜睡	21%	12%
失眠	10%	8%
头晕	9%	5%
性欲下降	8%	<1%
震颤	7%	0%
<b>皮肤和周围组织</b>		
多汗	10%	<1%
<b>泌尿生殖系统</b>		
射精异常 <sup>1,4</sup>	17%	3%
阳痿 <sup>7</sup>	9%	3%

1. 未包括使用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片不良事件低于或相当于安慰剂组发生率。这些事件包括恶心和呼吸系统疾病。  
2. <1%是指高于0,低于1%。  
3. 依据男性患者人数。  
4. 主要是性快感缺乏或射精延迟。

**不良事件的剂量依赖性:** 在固定剂量盐酸帕罗西汀速释片治疗抑郁症的安慰剂对照试验中进行不良事件发生率比较,较常见与盐酸帕罗西汀速释片相关的不良事件中显示出清晰的剂量依赖性。  
**男性及女性功能障碍与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂:** 尽管性欲、性能力和性满意度通常是精神疾病的临床表现,它们同样可能是药物治疗的结果。在特殊情况下,一些证据提示选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可能造成以上这些性功能方面的障碍。  
提醒医生注意,由于患者和医生可能较少讨论性经历,因此说明书中提供的发生率可能较实际发生率低。

下面汇总了两项安慰剂对照抑郁症患者临床试验中性功能异常的症状发生率:

	盐酸帕罗西汀肠溶缓释片	安慰剂
<b>n(男性)</b>	<b>78</b>	<b>78</b>
性欲下降	10%	5%
射精障碍	26%	1%
阳痿	5%	3%
<b>n(女性)</b>	<b>134</b>	<b>133</b>
性欲下降	4%	2%
性高潮障碍	10%	<1%

尚没有充分的、对照设计的临床试验检验盐酸帕罗西汀治疗的女性功能异常。  
盐酸帕罗西汀治疗与几例阴茎异常勃起有关,但这几例患者都得到恢复且没有后遗症。  
虽然与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂相关的性功能异常的症状精确难以知晓,医生还是应该常规地询问这些可能出现的副作用。

**体重和生命体征的改变:** 在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗的过程中一些患者出现了体重的下降;但是,在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片或速释片的对照临床试验中患者的平均体重仅有轻度下降(约1磅)。在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片或速释片对照临床试验中,无生命体征(收缩压、舒张压、脉搏和体温)的明显变化。  
**心电图改变:** 分析了对照临床试验中盐酸帕罗西汀速释片治疗组682位患者和安慰剂组415位患者的心电图,均未观察到心电图有临床意义的改变。

**肝功能:** 在两项盐酸帕罗西汀肠溶缓释片对照临床试验的汇总分析中,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片组、安慰剂组患者肝功能异常的发生率相似。与安慰剂比较,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片组患者的碱性磷酸酶、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和胆红素明显异常的患者均无差异。  
在1项抑郁老年患者的临床试验中,帕罗西汀肠溶缓释片治疗组104例患者中有3例出现有潜在临床意义的异常。安慰剂组109例患者中因1例出现有潜在临床意义的氨基转移酶升高。在盐酸帕罗西汀速释片的安慰剂对照临床试验汇总分析中,治疗组患者肝功能异常的发生率并不高于安慰剂组。

**幻觉:** 盐酸帕罗西汀速释片临床试验的汇总分析中,药物治疗组的9,089例患者中有22例出现幻觉,安慰剂组3,187例患者中有4例出现幻觉。  
**在帕罗西汀的临床研发中观察到的其他不良事件:**  
在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和/或盐酸帕罗西汀速释片临床开发期间报告的不良事件如下,仅包括前面未列出的盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的不良事件,这些不良事件是否是和盐酸帕罗西汀肠溶缓释片相关尚不明确。

不良事件在人体系统内按字母顺序排列,有重要临床意义的主要不良事件在【注意事项】章节中列出。  
**全身性:** 常见者有寒战、面部水肿、发热、流感样综合征、不适;罕见者有脓肿、过敏反应、抗胆碱能综合征、体温降低;也可可见肾上腺素能综合征、颈直肌和挛缩症。  
**心血管系统:** 常见者有心绞痛、心动过缓、血肿、高血压、低血压、心悸、直立性低血压、室上性心动过速、晕厥;罕见者有束支传导阻滞;也可可见窦性心律不齐、心房纤维、脑血管意外、充血性心力衰竭、心力衰竭、心动过速(包括尖端扭转型)、心力衰竭、苍白、静脉炎、肺栓塞、室上性早搏、血栓性静脉炎、血栓性、血管性头痛和室性早搏。  
**消化系统:** 常见者有夜间磨牙、吞咽困难、恶心、胃炎、胃食管反流、牙龈炎、痔疮、肝功能检查异常、黑便、胰腺炎、直肠出血、腹泻、溃疡性结肠炎、胃食管反流、舌炎、牙龈增生、肝、脾肿大、流涎症、肠梗阻、消化道溃疡、胃溃疡、咽喉痉挛;也可可见口疮样口炎、血便、食欲亢进、胃门痉挛、胆结石、十二指肠炎、肠炎、食道炎、粪便嵌塞、大便失禁、牙龈出血、呕血、肝炎、回肠炎、肠梗阻、黄疸、口腔溃瘍、唾液腺肿大、唾液腺炎、口腔炎、舌头变色、舌水肿。  
**内分泌系统:** 常见者有卵巢囊肿、睾丸疼痛;罕见者有糖尿病、甲状腺肿、甲状腺功能亢进;也可可见甲状腺功能低下、甲状腺炎。  
**血液和淋巴系统:** 常见者有贫血、嗜酸粒细胞增多症、低色素性贫血、白细胞增多症、白细胞减少症、淋巴细胞、紫癜;罕见者有血小板减少;也可可见红细胞大小不等、嗜碱性粒细胞增多症、出血时间延长、淋巴细胞水肿、淋巴细胞增多症、小细胞贫血、单核细胞增多症、正常红细胞贫血和血小板增多症。  
**免疫学:** 很少见者有严重过敏反应(包括类速发过敏反应和血管水肿)。  
**代谢和营养障碍:** 常见者有低血糖、低钾血症、低钙血症、低镁血症、低磷血症、低钠血症、低氯血症、低钾血症、低钠血症、酮症、乳酸脱氢酶升高和非蛋白氮(NPN)升高。  
**骨骼肌肉系统:** 常见者有关节炎、滑囊炎、肌腱炎;罕见包括:肌无力、肌痛、肌炎;还可可见:骨质疏松、腿脚酸和手足僵硬。  
**神经系统:** 常见者有倦怠、惊厥、人格解体、肌张力障碍、情绪不稳定、幻觉、感觉减退、运动功能减退、运动失调、性欲增加、神经痛、神经病、眼球震颤、麻痹、眩晕。罕见包括:共济失调、昏迷、复视、舞蹈病、敌意、偏执反应、斜视、感觉剥夺综合征。也可见:步态异常、静止不能、运动不能、失语、运动障碍、徐动症、周围感觉异常、谵妄、妄想、发育困难、幻觉、锥体外系综合征、肌束颤动、大发作惊厥、痛觉过敏、易激惹、躁狂反应、躁狂-抑郁反应、脑膜炎、脊髓炎、周围神经炎、精神痛、精神性抑郁、反射增高、反射亢进、木僵;也可见癫痫。  
**呼吸系统:** 常见者有咳嗽、夜盲、嗅觉异常、呼吸器、呼吸器、鼻衄、喉炎、支气管炎;也可可见呼吸困难、肺气肿、咯血、呃逆、过度换气、肺纤维化、肺水肿、流感感和痰量增加。  
**皮肤及其附属组织:** 常见者为皮疹;常见者有痤疮、皮炎、皮肤干燥、湿疹、瘙痒症;罕见包括:剥脱性皮炎、急性非细菌性多形性红斑;还可见:血管性水肿、紫癜、多形性红斑、季节性红斑、多毛症、斑丘疹、皮肤色素改变、皮肤过度增生、皮肤溃疡、出汗减少和大疱疹;很罕见:严重的皮肤不良反应(包括多形性红斑、Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮剥脱性皮炎),荨麻疹,过敏反应。  
**特殊感觉:** 常见者有结膜炎、耳鸣、角膜膜脱落、散瞳、畏光、视网膜出血、耳鸣;罕见者有突发性、视野缺损;还可可见弱视、瞳孔不等大、视力下降、白内障、结膜水肿、角膜溃疡、青光眼、耳聩、听觉过敏、耳痛、嗅觉异常、视力和味觉丧失。  
**泌尿生殖系统:** 常见者为痛经;常见者有蛋白尿、乳房痛、膀胱炎、前列腺腺炎、排尿困难、尿潴留;罕见:乳房增大、乳腺新生物、女性泌乳、血尿、肾结石、肾炎、夜尿多、妊娠和分娩后异常、输卵管炎、尿失禁、子宫纤维瘤增大、月经不规律(包括月经过多、子宫出血和闭经);可见乳房萎缩、射精异常、子宫内腺病变、附睾炎、乳腺纤维囊瘤、白带异常、乳腺炎、少尿、多尿、泌尿、尿道炎、尿管炎、尿急、尿潴留、血尿、子宫痉挛和阴道出血。

**上市后报告:** 自上市后,已收到一些患者服用帕罗西汀速释片后发生的不良事件的自发性报告,且没有在上文中列出,可能与药物无因果关系的不良事件包括:急性眼压升高、肝功能化验值升高(最为严重的病例死于肝坏死,与肝功能损害相关的氨基转移酶升高)、格林-巴利综合征、中毒性表皮溶解坏死症、阴茎异常勃起、抗利尿激素分泌失调综合征、泌乳素瘤提示性征和溢乳、恶性综合征样事件、5-羟色胺综合征;锥体外系症状有:静止不能、震颤和牙关紧闭;脊髓强直、肌张力障碍、肌张力亢进、与匹莫齐特合并使用相关的动眼危象;晕厥和突发晕厥;药物持续状态、急性肾功能衰竭、肺动脉高压、反应性肺水肿、谵妄、妄想、喉头痉挛、视神经炎、心律失常、室性心动过速(包括尖端扭转型)、血小板减少症、溶血性贫血、与造血功能损害相关的事件(包括:再生障碍性贫血、全血细胞减少症、骨髓发育不良和粒细胞缺乏症)和血管炎综合征(例如过敏性紫癜)。另有1例盐酸帕罗西汀合并苯妥英4周后导致苯妥英的血药浓度升高的报告,还有1例盐酸帕罗西汀用于长期服用美托洛尔的患者引起了严重低血压的报告。

## 【禁忌】

本品不能与单胺氧化酶抑制剂合用(包括抗单胺类药物利奈唑胺,一种可逆、非选择性的单胺氧化酶抑制剂和亚甲蓝(次甲蓝))。在服用单胺氧化酶抑制剂进行治疗(详见【药物相互作用】)。本品不能在服用可延长QT间期且通过CYP450 2D6代谢的药物患者中使用,例如甲硫咪唑和哌嗪清(见【药物相互作用】)。  
禁与匹莫齐特联合应用(参见【注意事项】)。  
盐酸帕罗西汀肠溶缓释片禁用于对盐酸帕罗西汀或盐酸帕罗西汀速释片的其他成分过敏的患者。

## 【注意事项】

### 警告

#### 临床病情恶化和自杀风险:

成人或儿童抑郁症(MDD)患者无论是否服用抗抑郁药物,都可能出现抑郁症状恶化和/或出现自杀意念和自杀行为(自杀倾向)。自杀倾向这种风险持续存在,直至病情得到显著缓解。自杀意念和自杀行为是某些精神障碍的一种已知风险,这些疾病本身就会导致自杀意念和自杀行为。长期以来一直认为抗抑郁治疗的早期会诱导某些患者病情恶化和出现自杀倾向。抗抑郁药物(SSRIs类和其他种类)的短期、安慰剂对照临床试验数据的综合分析显示,在儿童、青少年以及青年患者(18-24岁)中,这些药物会增加抑郁和其他精神疾病患者的自杀意念和自杀行为(自杀倾向)。抗抑郁药物的短期临床试验显示,与安慰剂相比较,在24岁以上的成人患者中自杀风险没有升高,在65岁及以上成人患者中自杀风险反而有下降。  
在儿童和青少年抑郁症、强迫症或其他精神类疾病的患者中,安慰剂对照临床试验的综合分析资料,包括了9种抗抑郁药物,在4400例患者中进行了24项短期临床试验。在成人抑郁症或其他精神类疾病的患者中,安慰剂对照临床试验的综合分析,则包括了11种抗抑郁药物,在超过77000多例患者中进行的295项短期临床试验(中位持续时间为2个月)。不同药物之间的自杀风险不同,但几乎所有试验药物在较年轻患者中的自杀风险都有升高的趋势;不同适应症之间的绝对自杀风险也不同,以抑郁症的发生率最高。  
在年龄分层以及各适应症之间的风险差异(药物与安慰剂之间)相对稳定,这些差异详见表3(每1000例治疗患者中自杀例数的药物-安慰剂差异)。

年龄范围	每1000例治疗患者中自杀例数的药物-安慰剂差异
与安慰剂相比增加的例数	
<18	多14例
18-24	多5例
与安慰剂相比减少的例数	
25-64	少1例
≥65	少6例

对于本品,在任何一个儿童相关的临床试验中未出现自杀现象,在成人临床试验中有自杀情况,但这些数据尚不足以评价该药物对自杀的影响作用。  
目前尚不知道在较长治疗期时(如几个月以上),自杀风险是否会增加。但是在成人抑郁症患者中进行的安慰剂对照维持治疗临床试验数据证明,使用抗抑郁药物可以延缓抑郁症的复燃。  
所有接受抗抑郁药物治疗的患者都应接受适当的监测,严密观察是否出现了病情恶化、自杀倾向和行为异常变化,特别是在治疗开始的最初几个月内,或者是在改变用药剂量时(增加或减少剂量)。

在因抑郁以及其他适应症而接受抗抑郁药物治疗的儿童和青少年患者中,不论是属于精神疾病,受试者都曾报告出现过以下症状:焦虑、激越、惊恐发作、失眠、易怒、故意攻击性、冲动、静止不能(静止困难)、轻躁狂、躁狂症。尽管这些症状与临床上抑郁症的病情恶化和/或自杀风险的因素密切相关,但这些症状也可能是自杀行为的前兆。  
如果患者的抑郁病情持续恶化,出现自杀意念(行为)、出现抑郁加重征象或自杀先兆,特别是当这些症状属于重度、突发或新出现的时候,应该考虑变更治疗方案,包括可能需停止用药。

如果决定停止治疗,由于本品有停药风险,应在尽可能快的情况下逐渐减量,要注意突然停药会出现某些症状(参见【用法用量】)。  
在因抑郁或其他适应症(不论是否属于精神疾病)接受抗抑郁药物治疗的过程中,要告知家属或护理人员,应当密切监测患者的兴奋、易怒、行为异常变化或上述的其他症状,以及自杀倾向等,要及时将这些症状报告给医务人员或医疗机构。家属或护理人员每天都要进行病情监测。

为了减少用药过量的风险,处方本品时应选择最小剂量的片剂,并与良好的患者管理措施相配合。  
**筛查双相情感障碍患者:** 抑郁发作可能是双相情感障碍的最初表现,一般认为(尽管尚未经对照临床试验证实),在双相情感障碍患者中单用抗抑郁药物治疗抑郁发作,可能会增加其混合/躁狂发作加重的可能性。关于上述的症状是否也会发生这种转变尚不清楚。在开始抑郁治疗之前,应对患者做病史、月经不规律(包括月经过多、子宫出血和闭经);可见乳房萎缩、射精异常、子宫内腺病变、附睾炎、乳腺纤维囊瘤、白带异常、乳腺炎、少尿、多尿、泌尿、尿道炎、尿管炎、尿急、尿潴留、血尿、子宫痉挛和阴道出血。

**与单胺氧化酶抑制剂可能的相互作用:** 在接受一种5-羟色胺再摄取抑制剂治疗的患者中,联合使用单胺氧化酶抑制剂(MAOI)时,已有出现严重的、甚至是致命性反应的报告,这些反应包括高热、僵直、肌阵挛、伴有生命体征快速波动的自主神经不稳定、精神状态改变(包括极度兴奋发展到谵妄和昏迷)。在最近停用此类药物而开始一种单胺氧化酶抑制剂治疗的患者中,也有这些反应的报告,有些病例表现为类似神经阻滞剂恶性综合征的特征。尚没有单胺氧化酶抑制剂

本品与本品相互作用的药体试验资料,有限的动物实验资料提示,盐酸帕罗西汀与单胺氧化酶抑制剂类药物联合使用可在升高血压和诱发行为兴奋方面发挥协同作用。因此不推荐本品与单胺氧化酶抑制剂(包括抗血清素类药物利奈唑胺,一种可逆、非选择性的单胺氧化酶抑制剂)合用,也不推荐在服用单胺氧化酶抑制剂两周内使用本品(参见【禁忌】);在本品服用至少两周后才能使用单胺氧化酶抑制剂。

**5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征反应:**潜在致命性5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征反应的发生可能出现在使用选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂时,包括帕罗西汀,特别是5-羟色胺能药物(包括曲坦类药物)以降低5-羟色胺代谢的药物(包括单胺氧化酶抑制剂、抗精神病药物、或其它多巴胺拮抗剂合用时)。5-羟色胺综合征症状可能包括精神状态改变(例如激惹、幻觉、昏迷)、自主神经不稳定(例如心动过速、血压波动、体温升高)、神经肌肉异常(例如反射亢进、共济失调)和/或胃肠道症状(例如恶心、呕吐、腹泻)。5-羟色胺综合征的严重病例与神经阻滞剂恶性综合征相似,包括发热、肌直直、自主神经紊乱伴有生命体征的迅速恶化,以及精神状态的改变。应该对患者进行严密监测,注意5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征的相关体征和症状的发生。

**禁忌:**帕罗西汀肠溶缓释片与单胺氧化酶抑制剂类药物联合应用治疗抑郁症。当本品与5-羟色胺受体激动剂(曲普坦)合用时,需谨慎并密切监测临床病情,尤其是在治疗初期以及增加剂量时。

不推荐本品与5-羟色胺前体物质(如色氨酸)合用。如果发生以上事件,应立即停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和任何联合使用的5-羟色胺能或抗多巴胺能药物治疗,包括抗精神病药物,并开始支持性对症治疗。

**与甲硫咪唑可能的相互作用:**单独使用甲硫咪唑会延长QTc期间,出现严重的室性心律失常,如尖端扭转型室性心动过速以及猝死。这个作用似乎与剂量有相关性,一项体内试验显示,抑制CYP2D6的药物(如帕罗西汀)能使甲硫咪唑血浆水平升高,因此不推荐帕罗西汀和甲硫咪唑合用(参见【禁忌】)。

**一般注意事项:**  
**诱发躁狂/轻躁狂:**上市前的研究显示:盐酸帕罗西汀速释片用于非双相抑郁障碍治疗时约有0.1%的患者发生躁狂或轻度躁狂,与之相比阳性药物对照组为1.1%。安慰剂对照组仅有0.1%。在双相情感障碍患者的患者中,帕罗西汀速释片组躁狂发作为2.2%,而阳性对照组为11.6%。在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗抑郁症的对照临床试验中,患者均未躁狂和轻躁狂发作的报告。与所有治疗抑郁症的有效药物一样,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片慎用于有躁狂病史的患者。

**癫痫:**盐酸帕罗西汀速释片上市前试验显示,0.1%的帕罗西汀治疗患者有癫痫发作,这个比例与其他治疗抑郁症的有效药物相似。在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗的抑郁患者,情绪低落、社交焦虑障碍或前驱恶劣障碍对照临床试验中,162例患者里有1位患者出现癫痫发作(约占0.1%)。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片慎用于有癫痫病史的患者,当任何患者发生癫痫时,应继续使用帕罗西汀肠溶缓释片。

**停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的治疗:**在大多数临床试验中,尚未系统地评估停用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗时的不良事件;然而,在近期的安慰剂对照临床试验中,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的每日剂量高达37.5mg,评估了患者停止治疗后的自发不良事件报告。接受37.5mg/天患者在停止治疗前首先减去12.5mg/天,以25mg/天的剂量继续治疗1周。对接受25mg/或12.5mg/天的患者,停止治疗前不减低剂量。在试验中采用这样的给药方案,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗时发生率在2%或以上和高于安慰剂组至少2倍的不良事件报告如下:包括有恶心、恶心、神经质和发生率增高的其它与高剂量相关或停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片相关的症状(例如情绪波动、头痛、激越、电休克感觉、疲劳和睡眠异常)。停止帕罗西汀肠溶缓释片治疗后患者报告的这些事件中只有0.3%为严重不良事件。

在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂上市期间,在停止这些药物治疗(特别是突然停止)时的自发不良事件报告包括下列症状:焦虑、易激惹、激越、头晕、感觉异常(例如感觉混乱如电休克感觉和耳鸣)、焦虑、混乱、头痛、嗜睡、情绪低落、失眠和轻躁狂。尽管这些症状通常是自限性的,但也有严重的不良反应的报告。

在停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗时,应该监测患者的这些症状。不论何时都推荐尽可能逐渐降低剂量而不是突然停药。如果在减低剂量或停止治疗时出现不能耐受的症,可考虑恢复先前的处方剂量,随后,可采用更为缓慢的剂量递减率继续降低剂量(参见【用法用量】)。

**反应性:**已有报道指出停用SSRIs后性功能障碍的症状持续存在。

**他莫昔芬:**一些临床研究表明,在乳腺癌复发/死亡率风险方面,由于帕罗西汀对CYP2D6具有不可逆的抑制作用(见相互作用),故与帕罗西汀联合使用会降低其疗效。此风险可能随着合并用药的时间延长而增加。当他莫昔芬用于防治乳腺癌时,处方医生应考虑使用对CYP2D6的抑制作用很小或无抑制作用的抗抑郁剂。

**静坐不能:**使用本品或其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可能会出现静坐不能,其特征表现为烦躁不安的内心感受和精运动性兴奋,例如不能静坐或安静站立,并通常伴有主观痛苦。这种情况最可能发生于治疗的前几周内。

**低钠血症:**选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括盐酸帕罗西汀肠溶缓释片)治疗后还可能引起低钠血症。在许多病例中,低钠血症的出现是由异常抗利尿激素分泌综合征所致。已有血清钠低于110mmol/L的病例报告。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂治疗时,老年患者发生低钠血症的危险性更高。使用利尿剂的患者或容量减少的患者也有发生低钠血症的较高危险(参见【老年用药】)。在症状性低钠血症患者,应考虑停用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗,并进行适当的医疗干预。

低钠血症的症状和体征包括:头痛、注意力集中困难、记忆力损害、精神错乱、虚弱和站立不稳,站立不稳有可能引起跌倒。更为严重的和/或紧急的体征和症状有:幻觉、晕厥、癫痫昏迷、呼吸停止和死亡。

**异常出血:**5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,包括帕罗西汀可能增加出血事件的风险。服用本品后,出现皮肤和粘膜出血(包括胃肠道和妇科出血)的报道,与阿司匹林、非甾体抗炎药、华法林和其它抗凝药合用可能同样增加出血风险。病例报告和流行病学试验(包括病例对照和队列设计)证实了干扰5-羟色胺再摄取抑制剂与发生上消化道出血事件的相关性。与5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂用相关的出血事件可表现为瘀斑、血肿、鼻衄、瘀点直至威胁生命的出血。应该告诫患者关于帕罗西汀与非甾体抗炎药、阿司匹林或其它影响凝血机制的药物联合应用时有伴发出血的危险(参见【不良反应】)。SSRIs可能增加产后出血的风险(参见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

**合并疾病患者的应用:**盐酸帕罗西汀速释片用于一些同时患有其它系统疾病患者的临床经验有限。对患有影响代谢或影响血液动力学反应的疾病或状态的患者,应建议慎用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片。

和其他选择性5-羟色胺再摄取抑制剂一样,上市前的盐酸帕罗西汀试验中,瞳孔散大的报告少见。为极少数患者与帕罗西汀速释片相关的急性闭角型青光眼的文献报道。因为在狭角型青光眼患者中,瞳孔散大可能造成急性闭角型青光眼,所以狭角型青光眼患者应慎用帕罗西汀肠溶缓释片。

尚未评价盐酸帕罗西汀肠溶缓释片或速释片在任何近期有心肌梗死或不稳定心脏病患者中的应用。在上市前临床试验中,没有纳入患有这些疾病的患者。在双盲、安慰剂对照临床试验中,接受盐酸帕罗西汀速释片的682位患者的心电图分析结果显示,应用盐酸帕罗西汀与心电图的明显异常之间没有相关性。同样,盐酸帕罗西汀并不造成有临床意义的心率或血压的改变。

**严重肾功能损伤(肌酐清除率<30ml/min)或严重肝功能损伤的患者**可出现血药帕罗西汀浓度升高。这类患者应考虑使用较低剂量的帕罗西汀(参见【用法用量】)。

**QT延长:**已有报告QT间期延长的病例,尽管和帕罗西汀的因素关系尚未确立。

帕罗西汀在心室有QT间期延长病史,使用抗心律失常或其他可能潜在延长QT间期的药物,或有相关既往心脏病病的患者中应谨慎使用。

更多信息详见【禁忌】和【药物相互作用】。

**患者须知:**盐酸帕罗西汀肠溶缓释片应整片吞服,而不可咀嚼或压碎。

应该告诫患者盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与曲坦类药物、曲马多或其它5-羟色胺能药物联合应用具有发生5-羟色胺综合征的风险。

处方医生或其它医务人员应该告知患者、患者的家人和患者的护理人员关于盐酸帕罗西汀应用方面的受益和危险,并应该指导他们恰当地使用。已经编写的印刷了帕罗西汀患者用药指南:“抗抑郁药物、抑郁障碍和其它严重精神疾病与自杀意念或自杀行为”。处方医生或医务人员应该告知患者、患者的家人和患者的护理人员去阅读用药指南,并应该帮助他们理解指南中的内容。应该与患者讨论用药指南的内容,并回答患者所提出问题。完整的用药指南内容附在本说明书后面。

当服用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片时如果出现下列事件,应该建议患者及时咨询医生。

**临床恶化和自杀的危险:**要鼓励患者、患者的家人和患者的护理人员对有些症状的出现保持警惕,特别是在抗抑郁药物治疗的早期,或是在药物剂量增加或减少的时候。这些症状包括焦虑、激越、其他恶作发、失眠、易激惹、敌意、攻击性、好动性、静坐不能(精神运动性多动)、轻躁狂、躁狂、其它行为异常、抑郁障碍和自杀意念。告诫患者的家人和患者的护理人员每天都要观察这些症状,这是一项基本工作,因为病情会突然发生变化。这些症状出现时,要向患者的医生报告,特别是症状严重、突然发生、或非典型出现时。这些症状的出现可能与自杀意念和自杀行为的危险性增加有关,并提示需要更密切的观察和可能需要调整用药。

**影响凝血机制的药物(非甾体抗炎药、阿司匹林、华法令等):**应该告诫患者,帕罗西汀与非甾体抗炎药、阿司匹林或其它影响凝血机制的药物联合应用时必须谨慎,因为干扰5-羟色胺再摄取抑制剂的药物与这些药物合用可增加出血的风险。

**认知和运动能力的影响:**任何精神科药物都可能影响判断能力、思考能力和运动能力。尽管对照试验没有显示盐酸帕罗西汀速释片对精神运动能力有明显损害,但应该告诫患者在确信盐酸帕罗西汀肠溶缓释片不影响他们的精神运动能力以前,不要操作危险的机械设备(包括驾车)。

**完成治疗疗程:**虽然患者可在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗1-4周时就有临床改善,但仍建议患者继续按规定治疗。

**合并用药:**因为合并用药会有潜在的药物相互作用,应建议患者告知医生他们现在或准备使用的任何处方或非处方药物的情况。

**酒精:**尽管盐酸帕罗西汀不会加剧酒精引起的精神、运动功能损害,还是应该建议患者使用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片时避免饮酒。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**  
**致畸效应:**  
流行病学研究表明在妊娠的前三个月暴露于帕罗西汀的母亲所生婴儿的心血管畸形的风险增加,主要为室间隔和房间隔缺损。一般来说,间隔缺损可以是无症状和可能需要手术治疗,也可以是无症状且自行恢复。如果患者在服用帕罗西汀期间怀孕,应该告知她对胎儿的风险在危害。除非证明帕罗西汀继续治疗对母体受益,否则应该考虑停止帕罗西汀治疗或更换其它抗抑郁药物(参见【注意事项】-停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的治疗)。对打算妊娠或在妊娠的前三个月的妇女,只有在已经考虑过其它治疗选择后,才可开始帕罗西汀的治疗。

一项根据瑞典国家登记资料的研究,评估了6,896位在妊娠早期暴露于抗抑郁药物妇女所生的婴儿(5,123位妇女暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,包括815位暴露于帕罗西汀)与整体女性人口群比较,在妊娠早期暴露于帕罗西汀的婴儿心血管畸形(特别是室间隔和房间隔缺损)风险增加(危险比1.8;95%置信区间1.1-2.8)。在早期暴露于帕罗西汀后心血管畸形的发生率为2%,相对整体女性人口群为1%。在同样暴露于帕罗西汀的婴儿中,资料的检查表明总体先天性畸形的风险无增加。

在另一项回顾性队列研究中,使用美国医疗保健资料评估了5,956位在妊娠前前三个月处方了帕罗西汀或其他抗抑郁药物的妇女的婴儿(n = 815为帕罗西汀)。研究表明与其他抗抑郁药物比较,帕罗西汀心血管畸形风险增加(危险比1.5;95%置信区间0.8-2.9)。在妊娠前前三个月暴露于帕罗西汀后心血管畸形的发生率为1.5%,而其他抗抑郁药物为1%。在母亲妊娠前前三个月处方了帕罗西汀所生的12名婴儿中,9位为室间隔缺损。研究提示与其他抗抑郁药物比较,帕罗西汀总体先天性畸形风险同样增加(包括心血管畸形)(危险比1.8;95%置信区间1.2-2.8)。早期暴露于帕罗西汀后所有先天性畸形的发生率为4%,而其他抗抑郁药物为2%。

**非致畸效应:**  
新生儿在妊娠后三个月暴露于盐酸帕罗西汀肠溶缓释片或其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,或5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂可能出现需要住院延长、呼吸支持和管饲的合并症。这些合并症可在出生后发生,但已在报道的临床应用包括:呼吸窘迫、紫绀、呼吸暂停、癫痫发作、体温不稳、喂哺困难、呕吐、低血钙、肌张力过低、肌张力过高、反射亢进、癫痫、神经过敏、烦躁和经常哭。这些表现与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂或选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂的直接毒性效应,或药物戒断综合征相一致。应该注意的是,在一些病例的临床表现与5-羟色胺综合征相一致(参见【不良反应】-与单胺氧化酶抑制剂的潜在相互作用)。

在妊娠晚期暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可能增加新生儿持续性肺动脉高压的风险。新生儿持续性肺动脉高压在存活新生儿总体人群的发生率为千分之一至二,与新生儿发病率和死亡率相关。在病例对照回顾性研究中,3,77个新生儿具有持续性肺动脉高压,836个新生儿正常,与在妊娠晚期暴露于抗抑郁药物相比,妊娠20周后暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可导致发生新生儿持续性肺动脉高压的风险升高6倍。这是第一个关于此项风险的研究,目前尚无妊娠晚期暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂后出现新生儿持续性肺动脉高压风险的确定性证据。该研究并未包括足够的暴露于某单一选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的病例,难以确定是否所有选择性5-羟色胺再摄取抑制剂都具有相似水平的新生儿持续性肺动脉高压的风险。

如果患者在治疗期间妊娠或计划妊娠,建议她们向医生通报妊娠情况。

也有妊娠妇女暴露于帕罗西汀或其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂导致早产的上市后报告。观察性数据提供了关于在临产前一个月内暴露于SSRIs会增加(少于两倍)产后出血风险的证据。在妊娠后期二个月妇女接受帕罗西汀治疗,医生应该仔细考虑治疗潜在的风险和受益(参见【用法用量】)。医生应该在治疗前在一项前瞻性研究中,201位有抑郁障碍的患者在妊娠开始时是正常的,与继续服用抗抑郁药物的妇女相比,在妊娠后期停用服用抗抑郁药物的妇女更可能出现产后重复发。

**生育:**一些临床试验表明SSRIs(包括帕罗西汀)可能会影响精子的质量。这种影响显示在治疗中止后是可逆的。精子质量的变化可能会影响一些男性的生育能力。

**产程和分娩:**尚不清楚帕罗西汀对产程和分娩的效应。

**哺乳:**与许多其他药物一样,帕罗西汀进入母乳并分泌,因此帕罗西汀应慎用于哺乳期妇女。如果患者用于哺乳期,应建议她们向医生通报哺乳情况。

**【儿童用药】**  
尚未确立儿童人群的安全性和有效性(参见【注意事项】-临床恶化和自杀风险)。三项安慰剂对照的临床试验中,752位抑郁患儿参加了帕罗西汀临床试验,试验资料并不能充分支持本品用于儿童。

在帕罗西汀用于儿童患者的安慰剂对照临床试验中,接受盐酸帕罗西汀速释片患儿发生率至少2%且至少为安慰剂组患儿发生率的2倍的不良事件有:情绪不稳定(包括自杀意念、自杀企图、情绪改变和哭闹)、神经质、头晕、恶心和腹痛(参见【注意事项】-停止盐酸帕罗西汀治疗)。

**【老年用药】**  
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,包括帕罗西汀,在低钠血症风险较大的老年患者中应用可能出现具有临床意义的低钠血症(参见【注意事项】-低钠血症)。

大约700例,全球性盐酸帕罗西汀速释片临床试验中,17%盐酸帕罗西汀速释片治疗患者(大于50岁)为65岁或以上。药代动力学试验显示老年患者不良反应发生率降低,建议采用较低的初始剂量;然而,老年和非老年患者的不良事件总体无差异,年轻患者和老年患者的有效性也相似(参见【用法用量】)。

**【药物相互作用】**  
体外药物相互作用试验显示帕罗西汀抑制细胞色素P450 2D6。在细胞色素P450 2D6底物的临床药物相互作用试验中,观察到帕罗西汀可抑制经细胞色素P450 2D6代谢的药物的代谢,这些药物包括地昔帕明、利培酮和托吡西汀。

**色氨酸:**与包括5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(参见帕罗西汀和色氨酸合用时,它们之间可能产生相互作用。已有色氨酸和盐酸帕罗西汀速释片合用时不良事件报告,表现为:头痛、恶心、多汗和色氨酸综合征)。不推荐盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与色氨酸联合应用(参见【注意事项】-5-羟色胺综合征)。

**单胺氧化酶抑制剂:**参见【禁忌】和【注意事项】。

**匹莫齐特:**在一项健康志愿者对照临床试验中,盐酸帕罗西汀速释片递增至每日60mg/天,与单用匹莫齐特相比,口服2mg匹莫齐特与帕罗西汀联合应用组可使匹莫齐特的AUC、C<sub>max</sub>分别增加151%、62%。AUC和C<sub>max</sub>的升高是由于帕罗西汀对细胞色素P450 2D6的联合作用。由于匹莫齐特治疗指数狭窄和其延长QT间期的作用,因此禁忌匹莫齐特与本品联合应用(参见【禁忌】)。

**5-羟色胺能药物:**根据选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和5-羟色胺再摄取抑制剂(包括盐酸帕罗西汀)的作用,以及发生5-羟色胺综合征的可能性,建议慎重再摄取抑制剂(包括盐酸帕罗西汀)与其它可能影响5-羟色胺能神经递质系统的药物,例如,曲坦类药物、利奈唑胺(一种可逆性非选择性单胺氧化酶抑制剂的抗生剂)、锂、曲马多或St. John's Wort制剂(贯叶连翘制剂)联合应用(包括利奈唑胺)。不推荐盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂或色氨酸联合应用。严禁本品与单胺氧化酶抑制剂(包括抗血清素类药物利奈唑胺,一种可逆、非选择性的单胺氧化酶抑制剂和亚甲蓝(次甲基蓝))合用。(参见【注意事项】-【药物相互作用】、色氨酸)

**华法林:**参见【禁忌】和【注意事项】。

**华法令:**初步的资料提示帕罗西汀和华法令合用会产生药理学方面的相互作用(即凝血酶原时间不变也会引起出血倾向)。因缺乏临床应用经验,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和华法令合用应慎重(参见【影响凝血机制的药物】)。

**中枢兴奋剂:**上市后报告罕见选择性5-羟色胺再摄取抑制剂与曲坦类药物联合应用后的5-羟色胺综合征。如果临床需要帕罗西汀与曲坦类药物联合应用,建议患者仔细观察,特别是在治疗初始和剂量增加时(参见【注意事项】-5-羟色胺综合征)。

**影响肝脏代谢的药物:**药物代谢酶的诱导剂或抑制剂可能影响帕罗西汀的代谢和药代动力学。

**西咪替丁:**西咪替丁可抑制多种细胞色素P450(氧化)。在一项临床试验中,口服盐酸帕罗西汀速释片(300mg 每日一次)连续4周,最后140合并口服西咪替丁(300mg 每日三次),可使稳态帕罗西汀血浆浓度升高约50%。因此,当这二种药物联合应用时,在初始剂量后应根据临床疗效调整帕罗西汀肠溶缓释片剂量。尚未进行帕罗西汀对西咪替丁药代动力学影响的研究。

**苯巴比妥:**苯巴比妥可诱导多种细胞色素P450(氧化)酶。当苯巴比妥(100mg 每日一次连续14天)达到稳态时,口服单剂盐酸帕罗西汀速释片30mg;与仅口服单剂量盐酸帕罗西汀比较,帕罗西汀AUC降低和T<sub>1/2</sub>缩短(平均分别为25%和38%)。尚未进行帕罗西汀对苯巴比妥的药代动力学影响的研究。帕罗西汀的非线性药代动力学特点,该试验的结果并不能反映这二种药物长期联合应用的情况。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和苯巴比妥合用时不需调整初始剂量,随后应根据临床效应调整剂量。

**苯妥英:**口服苯妥英(300mg 每日一次,连续14天)达到稳态时,口服单剂量盐酸帕罗西汀速释片30mg;与仅口服单剂量盐酸帕罗西汀速释片14天,帕罗西汀的AUC降低和T<sub>1/2</sub>缩短(平均分别为50%和35%)。另一项研究在口服盐酸帕罗西汀(30mg 每日一次,连续14天)达到稳态时,口服单剂量苯妥英300mg,与仅口服单剂量苯妥英比较,苯妥英的AUC程度下降(平均12%)。考虑到这二种药物的非线性药代动力学特点,上述的研究结果并不能反映这二种药物长期联合应用的情况。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和苯妥英合用时无须调整初始剂量,随后根据临床效应调整剂量(参见【不良反应】-上市后报告)。

**神经肌肉阻滞剂:**SSRIs可能会降低胆碱酯酶活性,从而导致美维松及克林神经肌肉阻滞作用的延长。

**经胆汁排泄的药物:**大部分有效的抗抑郁药物(帕罗西汀、其他选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和许多三环类抗抑郁药)均经有效的细胞色素P450 2D6代谢,和其他经CYP 2D6代谢的药物一样,帕罗西汀可明显抑制这些同工酶的活性。在大部分患者(90%)中,这些CYP 2D6酶在服用帕罗西汀后很快饱和,在一项临床试验中,每日口服帕罗西汀20mg达到稳态时,再口服剂量地昔帕明100mg,帕罗西汀的C<sub>max</sub>、AUC和T<sub>1/2</sub>分别升高2倍、3倍和3倍。

同样也评估了帕罗西汀与利培酮(细胞色素CYP 2D6的一种底物)的联合应用。在试验1,患者每日口服帕罗西汀20mg时联合利培酮(4.8mg/天),可增加利培酮在血浆浓度大约4倍,降低9-羟利培酮浓度大约10%和提高高活性成分浓度(利培酮与9-羟利培酮之和)大约4.1倍。

当帕罗西汀与阿托西汀联合应用并达到稳态时,评估了帕罗西汀对阿托西汀的药代动力学的影响。在具有细胞色素P450F<sub>2</sub>代谢的健康志愿者中,每日帕罗西汀20mg合用阿托西汀20mg每12小时一次,与单用阿托西汀比较,联合应用可导致阿托西汀稳态AUC增高8-8倍,阿托西汀C<sub>max</sub>增高3-4倍。当服用帕罗西汀时,需要调整阿托西汀的剂量,建议降低阿托西汀的初始剂量。

尚未进行正规的盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与其他低细胞色素CYP 2D6代谢药物的联合应用试验,但可能需要的盐酸帕罗西汀或缓释剂的剂量低于常规剂量。

因此,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片慎用于经CYP 2D6代谢的药物,包括对抑郁症治疗有效的药物(例如,去甲替林、阿米替林、丙咪唑、地昔帕明和恩氟丁)、吩噻嗪类药物、利培酮、他莫昔芬、IC类受体拮抗剂(例如,普罗帕酮、氟卡尼和氟卡尼)、或严重2D6酶的抑制剂(如:奎尼丁)。然而,考虑到帕罗西汀可升高甲硫咪唑的血浆浓度,有发生严重室性心律失常和猝死的潜在风险,禁忌帕罗西汀与甲硫咪唑联合应用(参见【禁忌】和【注意事项】)。

他莫昔芬在经CYP2D6代谢后会生成一种重要的活性代谢产物,endoxifen(4-羟基-去甲他莫昔芬),该产物对他莫昔芬的疗效具有重大作用。帕罗西汀对CYP2D6的不可逆的抑制作用会导致endoxifen(4-羟基-去甲他莫昔芬)的血药浓度降低(见【注意事项】)。

在稳态状态下,经CYP 2D6代谢的基本饱和时,帕罗西汀的清除则取决于替代的P450同工酶,与CYP 2D6不同,P450同工酶无饱和的证据(参见【注意事项】-三环类抗抑郁药)。

**经细胞色素CYP3A4代谢的药物:**在一项体内帕罗西汀和非那非那定(CYP3A4的底物)达到稳态时药物相互作用的试验中,结果显示帕罗西汀对非那非那定的药代动力学没有影响。另一项体外研究显示酮康唑(一种强效CYP3A4活性的抑制剂)对几种CYP3A4底物(例如,非那非那定、阿司咪唑、西沙比林、三唑仑和环孢菌素)的代谢抑制作用至少是帕罗西汀的100倍。根据帕罗西汀体外实验的K<sub>i</sub>和体内试验对非那非那定清除无影响,推测帕罗西汀对其他CYP3A4底物的代谢影响,帕罗西汀对CYP3A4活性的抑制作用不可能具有临床意义。

**三环类抗抑郁药:**因为帕罗西汀可能抑制三环类抗抑郁药的代谢,帕罗西汀肠溶缓释片慎用于与三环类抗抑郁药合用。如果三环类抗抑郁药与盐酸帕罗西汀肠溶缓释片合用,需监测三环抗抑郁药的血液浓度,并可能需要减少三环类抗抑郁药的剂量(参见【注意事项】-经CYP3A4代谢的药物)。

**心血管蛋白结合率的药物:**因为帕罗西汀与血浆蛋白具有高结合率,当患者正服用其它蛋白结合率高的药物时,口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片可能会升高其它药物的游离浓度,导致不良事件发生的潜在可能。反之,与蛋白结合的帕罗西汀被其他药物取代时,也会导致不良事件发生的潜在可能。

**影响凝血机制的药物(非甾体抗炎药、阿司匹林、华法令等):**由血小板释放的5-羟色胺具有重要的作用。在病例对照和队列设计的流行病学试验中,已经证明干扰5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂与华法林合用可出现抗凝血液效应的改变,包括出血。接受华法林治疗的患者开始或停用帕罗西汀时,应该进行密切监测。

**酒精:**尽管帕罗西汀不会加剧酒精引起的精神和运动障碍,但仍建议患者服用帕罗西汀时避免饮酒。

**锂盐:**多剂量研究显示盐酸帕罗西汀速释片和碳酸锂之间无药代动力学的相互作用。然而,由于发生5-羟色胺综合征的潜在可能,盐酸帕罗西汀速释片应与锂盐合用。

**地高辛:**稳态条件下,地高辛对帕罗西汀的稳态药代动力学无影响。在帕罗西汀存在时,地高辛的平均稳态AUC下降15%。由于临床经验有限,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片100mg与地高辛合用。

**地西洋:**在稳态条件下,地西洋不影响帕罗西汀的药代动力学。尚未评估帕罗西汀对地西洋药代动力学的影响。

**丙环定:**与稳态条件下单用丙环定比较,口服盐酸帕罗西汀速释片(30mg 每日一次)可使丙环定(5mg 每日一次)降低丙环定的稳态AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub>和C<sub>min</sub>值分别增加35%、37%和67%。如果可观察到抗癫痫的效应,应降低丙环定的剂量。

**β-受体阻滞剂:**在一项研究中,口服普萘洛尔(80mg 每日二次)连续18天,在后10天合并口服盐酸帕罗西汀速释片(30mg 每日一次)并不影响普萘洛尔的血药浓度。尚未评估普萘洛尔对帕罗西汀药代动力学的影响(参见【不良反应】-上市后报告)。

**茶碱:**有盐酸帕罗西汀速释片升高茶碱浓度的报告。由于尚未进行正规的药物相互作用试验,当这二种药物合用时应时,推荐监测茶碱的血药浓度。

**咪山那韦/利托那韦:**咪山那韦/利托那韦和帕罗西汀联合应用可明显降低帕罗西汀的血浆浓度。应该根据临床效应(耐受性和有效性)进行剂量调整。

**电休克治疗(ECT):**目前尚无盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和ECT联合应用的研究。

**【药物滥用和药物依赖性】**  
**药物控制等级:**帕罗西汀肠溶缓释片不属于受控制的药物。

**躯体和精神依赖:**尚未系统地显示帕罗西汀对动物和人类潜在在滥用药物和成瘾性增加的相关研究。同时,临床试验未显示患者有任何觅药行为倾向,这些研究观察并不系统和不足以预测中枢神经系统活性的药物一旦上市是否有误用或转为滥用的可能性。因此,应详细评估患者药物滥用的历史,应密切观察有滥用药物的患者出现帕罗西汀肠溶缓释片误用和滥用的征象(例如:发生耐受、增加剂量和觅药行为)。

**【药物过量】**  
自盐酸帕罗西汀速释片在美国上市并在全球范围内(大约在1999年前后)广泛应用以来,共有342例故意或意外的过量用药的报道。这些包括帕罗西汀单用或与其他药物合并应用的药物过量。其中,48例死亡,17例为单用帕罗西汀,8例证实服用帕罗西汀的死亡病例广泛地受到其他情况的干扰,包括合并其他用药或酒精或明显的合并疾病的存在。已知临床结果的145例未死亡病例,大多数都康复未残留后遗症。包括康复的患者中最大摄入量均为2000mg(相当于最大日推荐剂量的33倍)。

帕罗西汀单用或合用常见的不良事件包括嗜睡、昏迷、恶心、头晕、混乱、呕吐和眩暈。帕罗西汀过量(或合并其他物质)过量的其他值得注意的症状和体征为:瞳孔散大、惊厥(包括癫痫持续状态)、室性心律失常(包括尖端扭转型室性心动过速)、高血压、攻击行为、晕厥、低血压、昏迷、心动过缓、肌张力降低、横纹肌溶解、肾功能损害等急性(包括:肝功能衰竭、肝坏死、黄疸、肝炎和脂肪肝综合征)、5-羟色胺综合征、躁狂、反功能、肌痉挛、急性肾衰竭和尿潴留。

**药物过量的处理:**  
包括治疗抑郁症药物过量的的一般处理措施。  
确保呼吸道的通畅,保证供氧和换气。监测心率和生命体征,支持疗法和对症处理。不推荐使用催吐治疗。如果需要,洗胃适用于摄入药物时间短或有症状的患者,使用大孔胃灌洗管时一定要注意保持呼吸道的通畅。

应该给予活性炭治疗。由于该药物分布容积大,采用利尿、透析、扩容和血液置换可能有益。尚无帕罗西汀的特异解毒药物。

特别警惕那些可能摄入过量的三环抗抑郁药物,且服用或目前正服用帕罗西汀的患者。在这种情况下,三环类药物原形及其活性代谢产物的蓄积使发生后遗症的可能性增加,并使需要严密医学观察的时间延长(参见【注意事项】-经细胞色素CYP2D6代谢的药物)。

在处理用药过量中,要考虑到多种药物合用的可能性。

**【临床药理学】**  
**药代学**  
帕罗西汀不损害精神运动功能,不会增强酒精的镇静作用。  
与其他选择性5-HT再摄取抑制剂一样,既往接受过单胺氧化酶(MAO)抑制剂或色氨酸的动物服用帕罗西汀时,会出现5-HT受体过度刺激的症状。  
行为学和EEG研究表明,当帕罗西汀以高于抑制5-HT捕获所需剂量的剂量施用,表现出弱激动性。该活化特性不属于“苯丙胺类药物”的特性。  
动物研究表明,心血管系统对帕罗西汀具有良好的耐受性。  
健康受试者接受帕罗西汀后,血压、心率和ECG无明显临床变化。  
研究表明,与抑制去甲肾上腺素再摄取抑制剂的帕罗西汀相比,帕罗西汀抑制伽马-氨基丁酸的作用大大降低。

**药代动力学**  
口服盐酸帕罗西汀溶液后可被完全吸收。单剂量口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片后,清除半衰期大约为15~20小时,帕罗西汀可完全代谢,且其代谢产物无活性。观察到随剂量的增加药代动力学参数呈非线性表现。帕罗西汀部分经细胞色素P450 2D6代谢,代谢产物主要经肾脏排泄,少量由粪便排泄。尚未在细胞色素P450 2D6缺乏受试者(代谢能力差者)对帕罗西汀的药代动力学行为进行评价。

**吸收和分布:**盐酸帕罗西汀肠溶缓释片含有可降解的聚合物基质(Geomatrix™),用于控制在大约4~5小时期间帕罗西汀的溶出速率。除了控制药物在体内的释放速度外,肠溶包衣可以延迟药物在体内开始释放的时间,待盐酸帕罗西汀肠溶缓释片进入肠道后释放。

口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片可被完全吸收。在一项健康男女性受试者(n = 23)的单剂量口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(试验剂量包括:12.5mg、25mg、37.5mg和50mg)的药代动力学试验中,帕罗西汀的血药浓度(C<sub>max</sub>)和AUC<sub>0-∞</sub>与药物剂量呈非线性关系(这与在盐酸帕罗西汀剂量类型所观察到的相似),在四种试验剂量中,C<sub>max</sub>平均值分别为2.0、5.5、9.0和12.5ng/mL;AUC<sub>0-∞</sub>平均值分别为121、261、338和540ng.hr/mL。达峰时间(T<sub>max</sub>)一般在服药后的6~10h,这说明与速释剂型相比肠溶缓释片的吸收速率降低。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(25mg)的生物利用度不受食物的影响。

帕罗西汀广泛地分布于包括中枢神经系统在内的整个机体中,仅有1%存在于血浆中。当浓度为100ng/ml和400ng/ml时,帕罗西汀与血浆蛋白结合率分别约为95%和93%。在临床应用时,帕罗西汀的血药浓度通常低于400ng/ml。在体外,帕罗西汀并不影响苯妥因或华法令与血浆蛋白的结合。

**代谢清除率:**单剂量口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(剂量12.5mg、25mg、37.5mg和50mg)后,平均清除半衰期为15~20小时。连续口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片25mg/天,可在2周内达到稳态血药浓度(这与速释剂型是可比的)。在一项健康女性受试者(N=23例)多次给药试验中;口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(25mg/天)达到稳态时其平均C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>和AUC<sub>0-24</sub>值分别为30ng/mL、20ng/mL和500ng.hr/mL。

速释剂型帕罗西汀的相应研究:与单剂量数据推估值比较,稳态药物暴露量(依据AUC<sub>0-24</sub>)高出几倍。这种过度暴露是由于参与帕罗西汀代谢的一种酶饱和所致。

在老年和成年患者的稳态药动学等试验中,老年和成年患者分别口服盐酸帕罗西汀速释片20~40mg/天或20~50mg/天,发现这二种人群的药物和血液浓度均表现出非线性特点,再次反映出代谢途径的饱和。每日40mg的C<sub>min</sub>值甚至为每日20mg的C<sub>min</sub>值的4~6倍。

口服后速释剂型可被完全吸收。主要代谢产物为每日接受的氧化和甲基化的极性结合物。主要的代谢产物以葡萄糖醛酸和硫酸盐结合物为主,并已经分离和鉴定。资料显示这些代谢产物对5-羟色胺再摄取抑制剂的效能是原形化合物的1/50。帕罗西汀部分经细胞色素P450 2D6代谢。在临床用药量时,这个代谢的饱和表现为随剂量增加和治疗时间延长,帕罗西汀药代学呈非线性特点。在帕罗西