

核准日期：2014年12月23日  
修改日期：2016年10月19日  
修改日期：2016年11月29日  
修改日期：2021年06月28日  
修改日期：2023年07月31日  
修改日期：2024年12月26日



加乐舒®

## 氟哌噻吨美利曲辛片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语

#### 抗抑郁药与儿童青少年的自杀

在儿童青少年抑郁症和其他精神疾病中的短期研究提示，抗抑郁药增加自杀意念和自杀行为（自杀）的风险，如果考虑在儿童青少年中使用氟哌噻吨美利曲辛片或任何其他抗抑郁药，必须权衡这个风险与临床需要。已经开始治疗的患者，应该密切观察其是否有临床症状恶化、自杀或异常的行为改变。应建议家庭成员及照料者加强对患者的密切观察，并和主治医师加强沟通。氟哌噻吨美利曲辛片未被批准用于儿童患者（见注意事项及儿童用药）。

综合分析急性期安慰剂对照试验（总计24个试验包括4400例患者），9种抗抑郁药（SSRIs和其他抗抑郁药）治疗儿童青少年抑郁症、强迫症或其他精神障碍，试验结果显示这些接受抗抑郁药治疗的儿童青少年，在治疗的前几个月内，出现自杀意念和自杀行为（自杀）的不良事件风险明显增加。在接受抗抑郁药治疗的病人中这些不良事件的平均风险为4%，是安慰剂治疗者风险（2%）的两倍。这些试验中未发生自杀事件。

#### 【药品名称】

通用名称：氟哌噻吨美利曲辛片

英文名称：Flupentixol and Melitracen Tablets

汉语拼音：Fupaisaidun Meiliqixin Pian

#### 【成份】

本品为复方制剂，其主要组份为：盐酸氟哌噻吨和盐酸美利曲辛。

#### 【性状】

本品为紫堇色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

#### 【适应症】

轻、中度抑郁和焦虑。

神经衰弱、心因性抑郁，抑郁性神经官能症，隐匿性抑郁，心身疾病伴焦虑和情感淡漠，更年期抑郁，嗜酒及药瘾者的焦躁不安及抑郁。

#### 【规格】

每片含氟哌噻吨0.5mg和美利曲辛10mg

#### 【用法用量】

成人：通常每天2片：早晨及中午各1片；严重病例早晨的剂量可加至2片。每天最大用量为4片。

老年病人：早晨服1片即可。

维持量：通常每天1片，早晨口服。

对失眠或严重不安的病例，建议减少服药量或在急性期加服轻度镇静剂。

### 【不良反应】

失眠为本品最常见的不良反应。

MedDRA 系统器官分类	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
血液和淋巴系统疾病				血小板减少、白细胞减少、粒细胞缺乏	静脉栓塞
精神疾病	失眠、不安、躁动	恶梦、焦虑、精神状态混乱			自杀意念、自杀行为
神经系统疾病	嗜睡、震颤、头晕			锥体外系症状（如迟发性运动障碍、运动障碍）、帕金森病、神经阻滞剂恶性综合征	
眼部疾病	调节紊乱				
心脏疾病		心动过速、心律失常			
胃肠疾病	口干、便秘		恶心、消化不良		
肝胆疾病		肝功能检查异常		胆汁淤积/黄疸、肝脏疾病	
皮肤和皮下组织疾病		皮疹、脱发			
肌肉骨骼和结缔组织疾病		肌痛			
全身性疾病以及给药部位状况	疲劳	虚弱			
孕期、产褥期和围产期状况					新生儿锥体外系症状和/或撤药症状
体格检查	心电图 QT 间期延长				

已出现撤药综合征病例。

上述精神方面的不良反应也可能是抑郁本身的症状。总之，当抑郁改善时这些症状亦可缓和。

上市后情况：

有出现胆汁淤积性肝炎的个例报道。

## 【禁忌】

对美利曲辛、氟哌噻吨或本品中任一非活性成份过敏者禁用。

禁用于循环衰竭、任何原因引起的中枢神经系统抑制（如：急性酒精、巴比妥类或阿片类中毒）、昏迷状态、肾上腺嗜铬细胞瘤、血恶液质、未经治疗的闭角性青光眼。不推荐用于心肌梗死的恢复早期、各种程度的心脏传导阻滞或心律失常及冠状动脉缺血患者。

禁止与单胺氧化酶抑制剂同时使用。美利曲辛与单胺氧化酶抑制剂（包括非选择性抑制剂、选择性单胺氧化酶-A 抑制剂（如吗氯贝胺）及单胺氧化酶-B 抑制剂（如司来吉兰））联合使用可能导致五羟色胺综合征，包括发热、肌阵挛、僵硬、震颤、兴奋、慌乱、意识模糊及自主神经系统功能紊乱（即循环障碍）等症状。

同其他三环类抗抑郁药一样，美利曲辛也不能用于正在服用单胺氧化酶抑制剂的患者。停止服用非选择性单胺氧化酶抑制剂和司来吉兰 14 天后，以及停用吗氯贝胺至少 1 天后才能开始使用本品治疗。同样，单胺氧化酶抑制剂的治疗也应在本品停药观察 14 天后开始。

## 【注意事项】

以下病人使用本品时需谨慎给药：器质性脑损伤、惊厥抽搐、尿潴留、甲状腺功能亢进、帕金森综合征、重症肌无力、肝脏疾病晚期、心血管及其它循环系统疾病。

由于其兴奋特性，不推荐激动和过度亢奋的病人服用本品。如果病人之前已经使用镇定剂治疗，须逐渐停用。

若非抑郁症状已有明显减轻，抑郁症病人仍有自杀的危险。

治疗期间，有自杀倾向的病人不应得到大量药物。

基于其他精神类药物有过报道，本品可能会改变胰岛素和葡萄糖耐量，这就要求糖尿病患者使用本品时要调整降糖药的剂量。

患有闭角型青光眼、前房变浅的患者，使用本品会刺激瞳孔扩大，导致青光眼急性发作。局部麻醉时同时使用三环、四环抗抑郁药物会增加发生心律失常、低血压的风险。如果可能，在外科手术前几天就停止使用本品，如果在不可避免的情况下实施急诊外科手术，一定要告知麻醉师之前接受抗抑郁药物治疗的病史。

与其他抗精神病药物相同，氟哌噻吨可能造成 QT 间期延长。持续延长的 QT 间期可能增加恶性心律失常风险。因此，易感染个体（低钾血症、低镁血症或遗传素质）以及心血管病史患者（如 QT 间期延长、显著心动过缓（ $<50$  搏/分）、近期急性心肌梗死发作、失代偿性心力衰竭或心律失常）需谨慎使用氟哌噻吨。应避免与其他可能造成 QT 间期延长的抗精神病药的联合治疗（见【药物相互作用】）。

本品辅料中含有无水乳糖。具有罕见遗传性半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏、葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者建议不应服用本品。如同所有的神经抑制剂一样，服用本品罕见发生神经抑制综合征（可能致命）。

非常罕见的情况下，尤其是氟哌噻吨治疗初期，可能出现锥体外系症状。当神经抑制剂如氟哌噻吨用于长期治疗时，可能会发生不可逆的迟发性运动障碍。

病人长期服用氟哌噻吨时，需要定期检查心理和神经状态、血细胞计数和肝功能。

已有关于使用抗精神病药物引起静脉血栓栓塞（VTE）的病例报道。由于接受抗精神病药物治疗的患者经常出现 VTE 风险因素，本品治疗之前和治疗期间应明确所有可能的 VTE 风险因素并采取预防措施。

由于病情和服用本品均能削弱患者的注意力和反应力，服用本品的患者不得开车或操作危险的机器。

在人体应用中，已有可能对女性和/或男性性功能和生育力产生不良作用的不良事件报道。如出现具有临床显著性的高催乳素血症、乳漏、闭经或性功能障碍，应考虑降低剂量（如可能）或停药。

停药后，药物已产生影响可逆。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠与哺乳期间最好不要服用本品。

动物的生殖毒性研究表明，两种活性成份氟哌噻吨和美利曲辛组成的复方对胚胎发育无有害作用，但是未对孕妇进行对照研究。

非致畸作用：女性患者在妊娠末三月使用抗精神病药物（包括氟哌噻吨），生产后其新生儿具有锥体外系症状和/或撤药症状的风险。新生儿可能出现焦躁不安、异常肌僵直或虚弱、震颤、嗜睡、呼吸困难或进食问题等症状。这些并发症可能存在严重程度差异。某些情况下，新生儿仅出现自限性症状，而在其他情况下，新生儿需要在重症看护病房进行监护或者延长住院时间。

除非必要性明确，怀孕期间不应使用氟哌噻吨。如果怀孕期间需要停药，可能不应突然停药。

少量氟哌噻吨通过母乳分泌。未进行有关母乳中是否有美利曲辛分泌的动物和人体研究。

### 【儿童用药】

尚缺乏儿童用药的安全性和有效性研究资料，不推荐儿童使用本品。

### 【老年用药】

详见【用法用量】。

多项随机、安慰剂对照临床试验显示，某些非典型抗精神病药试验组中老年痴呆患者的脑血管不良事件风险增加了约3倍。该风险增加的机制未知。对于其他抗精神病药物以及其他患者人群，亦不能排除脑血管事件风险增加。

2项大规模观察性研究资料显示，接受抗精神病药物治疗的老年痴呆患者与未接受治疗的人群相比，其死亡风险略增。尚缺乏充分资料以进行该风险大小的确切评估，并且风险增加的原因未知。

本品未获准治疗痴呆相关的行为障碍。

### 【药物相互作用】

#### 配伍禁忌：

禁止与单胺氧化酶抑制剂（包括非选择性抑制剂、选择性单胺氧化酶-A抑制剂（如吗氯贝胺）及单胺氧化酶-B抑制剂（如司来吉兰））同时使用，合用有导致恶性综合征的风险（详见【禁忌】）。

#### 不推荐的配伍：

拟交感神经药：美利曲辛可能会加强下述药物对心血管的影响，包括肾上腺素、麻黄素、异丙肾上腺素、去甲肾上腺素、去氧肾上腺素及苯丙醇胺（局麻药、全麻药和鼻充血药中含有的成份）。

肾上腺素神经阻断剂：本品可降低胍乙啶、倍他尼定、利舍平、可乐定、甲基多巴的抗高血压作用。在使用三环抗抑郁药物治疗期间建议回顾所有的抗高血压治疗。

抗胆碱药物：三环抗抑郁药会增强此类药物在眼、中枢神经系统、肠道、膀胱的作用，可能会增加发生麻痹性肠梗阻、高热等的风险，应避免合用。

可能延长QT间期的药物：与其他已知可显著延长QT间期的药物联合用药可能造成与抗精神病药物治疗相关的QT间期延长恶化。应避免与下列药物的联合用药。

- Ia和III类抗心律失常药（如奎尼丁、胺碘酮、索他洛尔、多非利特）
- 部分抗精神病药（如氟哌啶醇、喹硫平）
- 部分大环类内酯类药（如红霉素）
- 部分抗组胺药（如特非那定、阿司咪唑）
- 部分喹诺酮类抗生素（如加替沙星、莫西沙星）

上述列表并非详尽，其他已知可显著延长QT间期的药物（如西沙必利、锂）应避免与本品联合用药。

应谨慎使用已知可能造成电解质紊乱（如低钾血症）的药物以及已知可增加氟哌噻吨血浆浓度的药物，因为可能增加 QT 间期延长和恶性心律失常的风险（见【**注意事项**】）。

#### **谨慎配伍：**

中枢神经系统镇静剂：本品会增强酒精、巴比妥类和其他中枢神经系统镇静药物（如催眠药、抗焦虑药、抗组胺药、阿片类和麻醉药）的作用。神经阻滞剂（氟哌噻吨）与锂合用会增加发生神经毒性的风险。本品会降低左旋多巴的作用，而增加其心脏不良反应的风险。

#### **【药物过量】**

药物过量时最早出现的是美利曲辛引起的严重的抗胆碱症状，氟哌噻吨过量引起的锥体外系运动症状极少出现。

#### **症状：**

嗜睡、兴奋、躁动、幻觉。抗胆碱作用：瞳孔扩大、心动过速、尿潴留、粘膜干燥、肠蠕动减弱、惊厥、发热、突发中枢抑制、昏迷、呼吸抑制。心脏症状：心律失常（室性快速型心律失常、尖端扭转型室性心动过速、室颤）、心力衰竭、低血压、心源性休克。代谢性酸中毒。低血钾。

#### **治疗措施：**

住院治疗（重症监护病房），对症及支持治疗。给予洗胃治疗，即使服药后期阶段也应使用活性炭治疗。采取措施维持呼吸和心血管系统功能。3~5 天内持续使用心电图监测心脏功能。为避免血压进一步降低，不宜使用肾上腺素。可用安定治疗惊厥，比哌立登可用于治疗锥体外系症状。

#### **【药理毒理】**

##### **药理作用**

氟哌噻吨美利曲辛片是由氟哌噻吨和美利曲辛组成的复方制剂。氟哌噻吨是一种噻吨类神经阻滞剂，小剂量具有抗焦虑和抗抑郁作用。美利曲辛是一种三环类双相抗抑郁剂，低剂量应用时，具有兴奋特性。两种成份的复方制剂具有抗抑郁、抗焦虑和兴奋特性。

##### **毒理研究**

###### **生殖毒性：**

大鼠生育力试验中，氟哌噻吨和美利曲辛单独给药对生育力产生轻微影响，氟哌噻吨轻微影响雌性大鼠的妊娠率而美利曲辛轻微抑制雄性大鼠的生育力，产生上述影响的剂量远超临床应用剂量。

在大鼠和兔中，氟哌噻吨和美利曲辛联合使用未诱发胚胎畸形，未影响胚胎发育。在小鼠中，美利曲辛可使胎仔体重减轻和晚期胚胎吸收增加，但仅在亲代动物毒性剂量时观察到胚胎畸形。在小鼠和大鼠中，美利曲辛对出生后发育未见明显影响。

##### **【药代动力学】**

氟哌噻吨和美利曲辛合用不影响各自的药代动力学特性。

##### **氟哌噻吨：**

氟哌噻吨是由两种几何异构体组成的混合物，具有活性的顺式（Z）-氟哌噻吨和反式（E）-氟哌噻吨，其比例大约为 1：1。下列数据为有活性的顺式（Z）-氟哌噻吨的数据：

吸收：口服用药，氟哌噻吨的血药浓度的达峰时间约 4~5 h，口服的生物利用度约为 40%。

分布：表观分布容积约为 14.1 L/kg，血浆蛋白结合率约为 99%。

生物转化：顺式（Z）-氟哌噻吨在体内主要通过三个途径进行代谢—磺化氧化作用、侧链 N-脱羟作用以及葡萄糖醛酸结合。代谢产物没有精神药理学活性。氟哌噻吨在脑及其他组织的浓度高于其代谢产物。

清除：氟哌噻吨的消除半衰期约为 35 小时，平均血浆清除率约为 0.29 L/min。氟哌噻吨主要通过粪便排泄，也有部分通过尿排泄。人服用氚标记的氟哌噻吨提示其人体主要排泄途径为粪便排泄，约为尿排泄量的 4 倍。母乳中也含有少量氟哌噻吨，其乳汁/血浆浓度比平均为 1:3。

线性：氟哌噻吨呈线性动力学。血浆浓度达到稳态需 7 日。若按照每日一次口服 5mg 氟哌噻吨，最小稳态血药浓度为 1.7 ng/ml（3.9 nmol/L）。

老年患者：未在老年患者体内进行药物代谢动力学试验。但噻吨类其他药物，如珠氯噻醇，已

被证明其药物动力学参数与患者年龄不相关。

肝功能减退患者：无相关数据。

肾功能减退患者：从药物的排泄性质推测，肾功能减退可能对原形药物的血浆浓度影响不大。

#### **美利曲辛：**

吸收：口服给药的血药浓度达峰时间约为 4 小时，口服生物利用度未知。

分布：表观分布容积未知。大鼠的血浆蛋白结合率约为 89%。

生物转化：美利曲辛的代谢主要通过去甲基化和羟基化两条途径。主要活性代谢产物为仲胺利曲辛。

清除：美利曲辛的消除半衰期约为 19 小时（范围为 12~24 小时）。血浆清除率（Cl<sub>s</sub>）未知。在大鼠体内，美利曲辛主要通过粪便排泄，也有部分通过尿排泄。排泄模型显示经由粪便排泄美利曲辛的量大约为尿排泄量的 2.5 倍，美利曲辛是否通过乳汁分泌未知。

老年患者：无相关数据。

肝功能减退患者：无相关数据。

肾功能减退患者：无相关数据。

**【贮藏】** 在 25℃ 以下保存。

**【包装】** 铝塑泡罩包装，10 片/板×2 板/盒，20 片/板×1 板/盒。

**【有效期】** 36 个月

**【执行标准】** YBH09212021

**【批准文号】** 国药准字 H20143390

#### **【药品上市许可持有人】**

名 称：海南辉能药业有限公司

注册地址：海南省海口市南海大道 100 号美国工业村 1 号标准厂房内

电话号码：0898-68928796

邮政编码：570216

#### **【生产企业】**

企业名称：海南辉能药业有限公司

生产地址：海南省海口市南海大道100号美国工业村1号标准厂房内

电话号码：0898-68928796

传真号码：0898-68928796-8006

邮政编码：570216