核准日期：2007 年 11 月 9 日
修改日期：2008 年 10 月 23 日 2009 年 10 月 26 日 2010 年 12 月 31 日
2014 年 10 月 29 日 2015 年 11 月 11 日 2020 年 3 月 24 日
2020 年 8 月 26 日 2021 年 1 月 27 日 2021 年 11 月 10 日
2022 年 1 月 11 日 2022 年 11 月 15 日 2023 年 5 月 6 日

诺誉®

# 盐酸氟西汀胶囊说明书

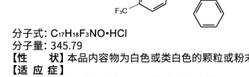
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 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】症状恶化和自杀风险）。**

**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】症状恶化和自杀风险）。**

**【药品名称】**
通用名称：盐酸氟西汀胶囊
英文名称：Fluoxetine Hydrochloride Capsules
汉语拼音：Yansuan Fuxiting Jiaonang
**【成　份】**盐酸氟西汀
化学名称：(±) -N- 甲基 -3- 苯基 -3- (4- 三氟甲基苯氧基) 丙胺盐酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$
分子量：345.79
**【性　状】**本品内容物为白色或类白色的颗粒或粉末。
**【适 应 症】**
**抑郁症：**8 岁及以上的儿童青少年和成人患者；
**强迫症：**7 岁及以上的儿童青少年和成人患者；
**神经性贪食症：**作为心理治疗的辅助用药，以减少贪食和导泻行为。
**【规　格】**20mg（按 $C_{17}H_{18}F_3NO$ 计）
**【用法用量】**
口服。
***抑郁症***

成人：推荐剂量是每天 20mg。如有必要，在治疗最初的 3 至 4 周时间内对药物剂量进行评估和调整以达到临床上适当的剂量。尽管较高的剂量可能会增加不良反应发生的可能性，但对某些患者，由于使用 20mg 剂量无明显疗效，可以逐渐增加剂量达到 60mg 的最大剂量。必须根据每位患者的情况谨慎进行剂量调整，使患者维持最低的有效剂量。

抑郁症患者必须持续治疗至少 6 个月，以确保症状的消失。

8 岁及以上的儿童和青少年：起始剂量为 10mg/天，1～2 周后，剂量可增加至 20mg/ 天。每日剂量大于 20mg 的临床研究经验极少。基础至少治疗的临床研究证据有限。低体重儿童：由于低体重儿童血浆浓度水平较高，可以用较低的剂量达到治疗效果。对于接受治疗的儿科患者，应评估 6 个月后继续治疗的必要性。如果在 9 周内没有临床获益，则应重新考虑治疗。

***强迫症***

成人：推荐剂量是每天20mg。尽管对于某些患者高于20mg/日的剂量可能会增加不良反应发生的可能性，但如果治疗两周后，由于使用20mg剂量无明显疗效，可以逐渐增加剂量达到60mg的最大剂量。

如果在 10 周之内没有发现任何的改善，则必须对氟西汀的治疗进行重新考虑。如果获得了良好的治疗效果，可以继续治疗，但应根据个体进行剂量调整。尽管没有系统研究说明氟西汀的治疗需要维持多长时间，但强迫症是一种慢性的病症，对治疗有效的患者可考虑延长治疗期至 10 周以上。必须根据每位患者的情况谨慎进行剂量调整，使患者维持最低的有效剂量。对治疗的需求必须定期进行再次评估。有些临床医生提倡对于药物治疗有效的患者合并进行行为心理治疗。

氟西汀治疗强迫症的长期疗效（24 周以上）尚未得到验证。

7 岁及以上的儿童和青少年：在青少年和体重较重的儿童中，开始以 10mg/ 天的剂量进行治疗。2 周后，将剂量增加至 20mg/ 天。如果临床改善不明显，则在几周后继续增加剂量。建议剂量范围为 20-60mg/ 天。在体重较轻的儿童中，以 10mg/ 天的剂量开始治疗。如果临床改善不明显，则在几周后继续增加剂量。建议剂量范围为 20-30mg/ 天。每日剂量大于 20mg 的临床研究证据非常少，并且没有超过 60mg 剂量的临床研究证据。在氟西汀支持其治疗强迫症的有效临床试验中，患者给予氟西汀剂量 10-60mg/ 天。

***神经性贪食症***

成人：推荐剂量是每天 60mg。治疗神经性贪食症患者的长期的疗效（3 个月以上）尚未得到验证。

***成人 - 所有适应症：***推荐剂量可的情增减。每日剂量高于 80mg 的情况未经系统评估。

氟西汀可单次或分次给药，可与食物同服，亦可餐间服用。

停药时，药物活性成分仍将在体内存留数周。这一特点必须在开始占据未治疗时予以考虑。

***老年人：***增加剂量应谨慎，且日剂量一般不宜超过 40mg。最高推荐剂量为 60mg/ 天。

对于肝功能损害患者（见【药代动力学】），或合用了其它可能与氟西汀产生相互作用的药物的患者（见【药物相互作用】），需考虑减少药物剂量或降低用药频率（如隔日 20mg）。

***停用氟西汀时的撤药症状：***应避免突然停药。为减少撤药反应的发生，停用氟西汀时应在至少 1-2 周内逐渐降低剂量（见【注意事项】和【不良反应】）。如果患者在降低剂量或停药过程中出现了不耐受的症状，应考虑恢复原用药剂量。随后，医生可以继续以更缓和的速度来减少用药剂量。

盐酸氟西汀胶囊和盐酸氟西汀分散片具有生物等效性。
**【不良反应】**
**临床试验经验**

因为临床试验是在各种不同的条件下进行的，因此，不能将一个药物在临床试验中所观察到的不良反应发生率，与另一药物在临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，并且临床试验中的发生率也不一定能反映或预测临床实践中的不良反应发生率。

在美国临床试验中 10782 例有各种诊断的患者接受了氟西汀多次给药。此外，在惊恐障碍临床试验中，425 例患者接受氟西汀给药。所述频率指的是，经历过至少一次所列类型的治疗期间出现的不良反应的个体的比例。

如果是基线评价后接受治疗时首次发生或加重，则将该反应视为治疗期间出现。

抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍的安慰剂对照临床试验中的发生率（来自试验拓展阶段的数据除外）一表 1 列举了美国治疗抑郁症、强迫症和贪食症的有对照临床试验中以及治疗惊恐障碍的美国和非美国有对照临床试验中，与使用氟西汀相关的最常见治疗期间出现的不良反应（至少在 1 个适应症中，氟西汀组中的发生率至少为 5%，并且至少是安慰剂的 2 倍）。表 3 列举了美国抑郁症、强迫症和贪食症有对照临床试验中以及美国和非美国惊恐障碍有对照临床试验中≥ 2% 的接受氟西汀治疗的患者发生的治疗期间出现的不良反应。表 2 提供了表 1 中按适应症分别提供的临床试验中的安慰剂数据。

**表 1：最常见的治疗期间出现的不良反应：抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍安慰剂对照临床试验中的发生率** [1,2]

| | 报告事件的患者百分比 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 抑郁症 | | 强迫症 | | 贪食症 | | 惊恐障碍 | |
| 躯体系统 / 不良反应 | 氟西汀 (N=1728) | 安慰剂 (N=975) | 氟西汀 (N=266) | 安慰剂 (N=89) | 氟西汀 (N=450) | 安慰剂 (N=267) | 氟西汀 (N=425) | 安慰剂 (N=342) |
| **全身作为一个整体** | | | | | | | | |
| 衰弱 | 9 | 5 | 15 | 11 | 21 | 9 | 7 | 7 |
| 流感综合征 | 3 | 4 | 10 | 7 | 8 | 3 | 5 | 5 |
| **心血管系统** | | | | | | | | |
| 血管舒张 | 3 | 2 | 5 | | 2 | 1 | 1 | 1 |
| **消化系统** | | | | | | | | |
| 恶心 | 21 | 9 | 26 | 13 | 29 | 11 | 12 | 7 |
| 腹泻 | 12 | 8 | 18 | 13 | 8 | 6 | 9 | 4 |
| 食欲缺乏 | 11 | 2 | 17 | 10 | 8 | 4 | 4 | 1 |
| 口干 | 10 | 7 | 12 | 3 | 9 | 6 | 4 | 4 |
| 消化不良 | 7 | 5 | 10 | 4 | 10 | 6 | 6 | 2 |
| **神经系统** | | | | | | | | |
| 失眠 | 16 | 9 | 28 | 22 | 33 | 13 | 10 | 7 |
| 焦虑 | 12 | 7 | 14 | 7 | 15 | 9 | 6 | 2 |
| 神经紧张 | 10 | 9 | 14 | 15 | 11 | 5 | 8 | 6 |
| 嗜睡 | 13 | 6 | 17 | 7 | 13 | 5 | 5 | 2 |
| 震颤 | 10 | 3 | 9 | 1 | 13 | 1 | 3 | 1 |
| 性欲减退 | 3 | — | 11 | 2 | 5 | 1 | 1 | 2 |
| 异常做梦 | 1 | 1 | 5 | 2 | 5 | 3 | 1 | 1 |
| **呼吸系统** | | | | | | | | |
| 咽炎 | 3 | 3 | 11 | 9 | 10 | 5 | 3 | 3 |
| 鼻窦炎 | 1 | 4 | 5 | 2 | 6 | 4 | 2 | 3 |
| 呵欠 | — | — | 7 | — | 11 | — | 1 | — |
| **皮肤和附属器官** | | | | | | | | |
| 出汗 | 8 | 3 | 7 | — | 8 | 3 | 2 | 2 |
| 皮疹 | 4 | 3 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 4 |
| **泌尿生殖系统** | | | | | | | | |
| 阳萎 [3] | 2 | — | — | — | 7 | — | 1 | — |
| 异常射精 [3] | — | — | 7 | — | 7 | — | 2 | 1 |

[1] 发生率小于 1%。
[2] 包括美国的抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍临床试验数据和非美国的惊恐障碍临床试验数据。
[3] 分母仅为男性（抑郁症，氟西汀：N=690；抑郁症，安慰剂：N=410；强迫症，氟西汀：N=116；强迫症，安慰剂：N=43；贪食症，氟西汀：N=14；贪食症，安慰剂：N=1；惊恐，氟西汀：N=162；惊恐，安慰剂：N=121）。

**表 2：治疗期间出现的不良反应：抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍安慰剂对照临床试验中的发生率** [1,2]

| | 报告事件的患者百分比 | |
|---|---|---|
| | 抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍合并数据 | |
| 躯体系统 / 不良反应 | 氟西汀 (N=2869) | 安慰剂 (N=1673) |
| **全身作为一个整体** | | |
| 头痛 | 21 | 19 |
| 衰弱 | 11 | 6 |
| 流感综合征 | 5 | 4 |
| 发热 | 2 | 1 |
| **心血管系统** | | |
| 血管舒张 | 2 | 1 |
| **消化系统** | | |
| 恶心 | 22 | 9 |
| 腹泻 | 11 | 7 |
| 食欲缺乏 | 10 | 3 |
| 口干 | 9 | 6 |
| 消化不良 | 8 | 4 |
| 便秘 | 5 | 4 |
| 胃肠胀气 | 3 | 2 |
| 呕吐 | 3 | 2 |
| **代谢和营养系统** | | |
| 体重降低 | 2 | 1 |
| **神经系统** | | |
| 失眠 | 19 | 10 |
| 神经紧张 | 13 | 8 |
| 焦虑 | 12 | 6 |
| 嗜睡 | 12 | 5 |
| 头晕 | 9 | 6 |
| 震颤 | 9 | 2 |
| 性欲减退 | 4 | 1 |
| 思维异常 | 2 | 1 |
| **呼吸系统** | | |
| 呵欠 | 3 | |
| **皮肤和附属器官** | | |
| 出汗 | 7 | 3 |
| 皮疹 | 4 | 3 |
| 瘙痒 | 3 | 2 |
| **特殊感觉器官** | | |
| 视觉异常 | 2 | 1 |

[1] 发生率小于 1%。
[2] 包括美国的抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍临床试验数据和非美国的惊恐障碍临床试验数据。

抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍的安慰剂对照临床试验中与停药相关（来自试验拓展阶段的数据除外）一表 3 列出了抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍临床试验中以及非美国惊恐障碍临床试验中与停止氟西汀治疗相关的不良反应（只采集与停药相关的主要反应，在临床试验中发生率至少是安慰剂的 2 倍并且在氟西汀组中至少为 1%）。

**表 3：抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍安慰剂对照临床试验中与停药相关的最常见不良反应** [1]

| 抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍合并数据 (N=1533) | 抑郁症 (N=392) | 强迫症 (N=266) | 贪食症 (N=450) | 惊恐障碍 (N=425) |
|---|---|---|---|---|
| 焦虑 (1%) | — | 焦虑 (2%) | | 焦虑 (2%) |
| — | — | — | 失眠 (2%) | — |
| — | 神经紧张 (1%) | — | — | 神经紧张 (1%) |
| — | — | 皮疹 (1%) | — | — |

[1] 包括美国的抑郁症、强迫症、贪食症和惊恐障碍临床试验和非美国的惊恐障碍临床试验。

*儿科患者中的其它不良反应（儿童和青少年）*一在 322 例儿科患者中收集了治疗期间出现的不良反应（180 例接受氟西汀治疗，142 例接受安慰剂治疗）。不良反应的总体特征一般与表 2 和表 3 所示的成人试验中所观察到的相似。然而，下列不良反应（表 2 或表 3 的表体或脚注中出现的以及 COSTART 术语中不存在的或令人误解的除外）在氟西汀组中的发生率至少为 2% 并且大于安慰剂：口渴、运动过度、激动、人格障碍、鼻出血、尿频和月经过多。

在 3 项儿科安慰剂对照试验中（接受随机分组数：N = 418；228 例接受氟西汀治疗；190 例接受安慰剂治疗），与停药相关的最常见不良反应（氟西汀组中的发生率至少为 1% 并且大于安慰剂组）是躁狂／轻躁狂（接受氟西汀治疗的患者中为 1.8%，接受安慰剂治疗的患者中为 0%）。在这些临床试验中，只采集了与停药相关的主要反应。

*与选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs) 相关的男性和女性性功能障碍一*尽管性欲、性行为和性满意度的改变常常是精神障碍的表现，但也可以是药物治疗的结果。尤其是，某些证据表明 SSRIs 能导致一些不良的性经历。然而，要对不良的性经历（包括性欲、性行为、性满意度）的发生率和严重程度进行可靠估计很困难，部分原因是患者与医师可能不愿意讨论这些问题。因此，产品说明书中引用的不良性经历和性行为的发生率估计值可能低估了它们的实际发生率。在美国抑郁症、强迫症和贪食症安慰剂对照临床试验入组的患者中，有至少 2% 的服用氟西汀的患者在性经历方面报告的唯一副作用是性欲减退（氟西汀 4%，安慰剂 < 1%）。在服用氟西汀的女性中，有性高潮障碍，包括性快感缺失方面的自发性报告。

没有充分、对照良好的试验调查研究与氟西汀治疗相关的性功能障碍。

在某些时候，即使氟西汀停药后，性功能障碍的症状仍然持续存在。

所有 SSRIs 使用过程中都曾经报告过阴茎异常勃起。

虽然很难了解与使用 SSRIs 相关的性功能障碍的精确风险，但医师应当常规询问此类可能的不良反应。

**其它反应**

以下是临床试验中接受氟西汀治疗的患者报告的治疗期间出现的不良反应列表。本列表没有包括下列反应：(1) 在先前的表格中或说明书中其他地方已经列出，(2) 药物原因的可能性很小，(3) 很普遍，以致于不能提供有用信息，(4) 被认为没有临床意义，(5) 发生率小于或等于安慰剂。

使用下列定义按照敏体系统对不良反应加以分类：常见不良反应至少在 1/100 的患者中发生；偶见不良反应在 1/100 至 1/1000 的患者中发生；罕见反应在小于 1/1000 的患者中发生。

**全身作为一个整体**一常见：寒战；偶见：自杀企图；罕见：急腹综合征、光敏反应。

**心血管系统**一常见：心悸；偶见：心律失常，低血压 [1]。

**消化系统**一偶见：吞咽困难、胃炎、胃肠炎、胃肠炎、胃溃疡；罕见：瘀点、紫癜、胃肠道出血、呕血、肝炎、消化性溃疡、胃溃疡出血。

**血液和淋巴系统**一偶见：脓斑；罕见：瘀点、紫癜。

**各类检查**一常见：QT 间期延长 (QTcF≥ 450msec) [3]。

**神经系统**一常见：情绪不稳；偶见：静坐不能、共济失调、平衡紊乱 [1]、磨牙 [1]、颊舌综合征、人格解体、欣快、肌张力过高、性欲增加、肌阵挛、偏执反应；罕见：妄想。

**呼吸系统**一罕见：喉头水肿。

**皮肤和附属器官**一偶见：脱发；罕见：紫癜性皮疹。

**特殊感觉**一常见：味觉倒错；偶见：瞳孔散大。

**泌尿生殖系统**一罕见：排尿障碍；偶见：尿痛，妇科出血 [2]。

[1] 来自安慰剂对照试验整合数据库的 MedDRA 字典术语，有 15870 例受试者参与了该项试验，其中 9673 例接收了氟西汀治疗。

[2] 包括 MedDRA 的单个术语在内的一组术语：子宫宫颈出血、功能失调性子宫出血、生殖器官出血、月经过多、崩漏、月经频繁、绝经后出血、子宫出血和阴道出血。经性别调整后。

[3] QT 延长数据是基于临床试验中的常规 ECG 测量值。

**上市后经验**

在批准使用氟西汀期间，已发现了下列不良反应。这些反应是自发报告的，来自样本量不确定的人群，因此，并非总能可靠地估计发生频度，也无法评价与药物暴露之间的因果关系。

上市后收到的在时间上与氟西汀相关但可能与药物没有因果关系的不良反应自发性报告包括：再生障碍性贫血、心房颤动 [1]、白内障、脑血管意外 [1]、胆汁郁积性黄疸、运动障碍（例如，包括一例 77 岁的女性，在接受氟西汀治疗 5 周后出现颈 - 舌 - 咀嚼综合征，伴有无意识的吐舌，伴药几个月后完全消退）、难酸粒细胞性肺炎 [1]、表皮坏死、多形性红斑、结节性红斑、剥脱性皮炎、乳溢、男子乳腺发育、心脏停搏 [1]、肝衰竭／坏死、高催乳素血症、低血糖症、免疫相关性溶血性贫血、肾衰竭、记忆障碍、运动障碍（患者具有的风险因素包括与此类反应相关的药物以及原先存在的运动障碍加重）、视神经炎、胰腺炎 [1]、全血细胞减少、肺栓塞、肺高压、QT 间期延长、Stevens-Johnson 综合征、血小板减少 [1]、血小板减少性紫癜、室性心动过速（包括尖端扭转型室性心律失常）、阴道出血和暴力行为 [1]。

[1] 这些术语表示严重不良事件但不符合不良药物反应的定义。将其列出是因为其严重性。

**【禁忌】**
**单胺氧化酶抑制剂（MAOI）**

由于 5- 羟色胺综合征发生风险可能升高，正在使用氟西汀或停用氟西汀者 5 周内禁止使用单胺氧化酶抑制剂。在停用单胺氧化酶抑制剂后的 14 天内也禁止使用氟西汀（参见【注意事项】）。

由于 5- 羟色胺综合征发生风险可能升高，禁止正在使用利奈唑胺或静脉注射亚甲蓝等 MAOI 的患者使用氟西汀进行治疗（参见【注意事项】5- 羟色胺综合征）。

**其他禁忌**

氟西汀禁止与下列药物一起使用：

• 匹莫齐特（参见【注意事项】QT 间期延长和【药物相互作用】氟西汀影响其他药物的可能性、延长 QT 间期的药物）

• 硫利达嗪（参见【注意事项】QT 间期延长和【药物相互作用】氟西汀影响其他药物的可能性、延长 QT 间期的药物）

• 匹莫齐特和硫利达嗪可以延长 QT 间期。氟西汀可以通过抑制 CYP2D6 增加匹莫齐特和硫利达嗪的血药水平。因此，氟西汀也可以延长 QT 间隔。

**【注意事项】**
**儿童、青少年和年轻成人中的自杀意念和自杀行为**

抑郁症患者，包括成人和儿童，不管是否服用抗抑郁药物，都会出现抑郁恶化和／或出现自杀意念或行为（自杀倾向）或行为异常，并且该风险可能在所治疗的疾病显著缓解之前持续存在。自杀是抑郁和其它某些精神障碍的已知风险，这些障碍本身是自杀最强的预测因子。然而长期以来都担心在治疗早期抗抑郁药物可能会诱导某些患者抑郁加重和出现自杀倾向。对抗抑郁药（SSRIs 和其它）的短期安慰剂对照试验进行的汇总分析表明，在患抑郁症和其它精神障碍的儿童、青少年和年轻成人（年龄为 18-24 岁）中，这些药物能增加自杀意念和行为（自杀倾向）的风险。在年龄超过 24 岁的成人中，与安慰剂相比，短期试验没有显示自杀的风险增加；在 65 岁及 65 岁以上的成人中，与安慰剂相比，使用抗抑郁药后该风险降低。

对在患抑郁症、强迫症或其它精神障碍的儿童和青少年患者中开展的安慰剂对照试验进行汇总分析，总共包括了在 4400 例患者中开展的 9 种抗抑郁药的 24 项短期试验。对在患抑郁症或其它精神障碍的成人患者中开展的安慰剂对照试验进行汇总分析，总共包括了在 77,000 多例患者中开展的 11 种抗抑郁药的 295 项短期试验（中位持续时间为 2 个月）。在不同的药物之间，自杀倾向风险的变异性相当大，但对于所研究的几乎所有药物，该风险在年轻患者中都有增加的趋势。不同适应症之间自杀倾向的绝对风险有差异，在抑郁症中的发生率最高。然而在相同的年龄层内和不同适应症中，风险差异（药物与安慰剂相比）相对稳定。这些风险差异（每 1000 例接受药物与安慰剂治疗患者的自杀倾向病例数差异）见表 4。

**表 4：每 1000 例接受治疗患者中的自杀倾向**

| 年龄范围 | 每 1000 例接受药物与安慰剂治疗患者的自杀倾向病例数差异 |
|---|---|
| | 相对于安慰剂治疗患者的增加 |
| <18 | 多 14 例 |
| 18-24 | 多 5 例 |
| | 相对于安慰剂治疗患者的降低 |
| 25-64 | 少 1 例 |
| ≥ 65 | 少 6 例 |

在儿科试验中都没有发生自杀。在成人试验中有自杀，但是人数太少，无法得出有关药物对自杀影响的结论。

尚不清楚长期使用（即超过几个月的时间）是否也会带来自杀风险。然而，在对患抑郁症的成人开展的安慰剂对照维持试验中有大量证据表明使用抗抑郁药能够延迟抑郁症的复发。

**因任何适应症而接受抗抑郁药治疗的所有患者都应当进行适当监测，密切观察是否出现临床加重、自杀倾向和行为异常，尤其是在药物治疗的前几个月，或调整药物剂量时，无论是增加还是减少。**

在因抑郁症以及其它精神病和非精神病适应症接受抗抑郁药治疗的成人和儿科患者中曾经报告过下列症状，焦虑、激动、惊恐发作、失眠、易激惹、敌意、攻击性、冲动、静坐不能（精神运动不安字）、轻躁狂和躁狂症。尽管尚未确定出现此类症状与抑郁加重和／或出现自杀冲动之间的因果联系，但是担心此类症状可能是伴随治疗而出现自杀倾向的预兆。

在抑郁持续加重或突然出现自杀的患者中，或出现可能是抑郁加重或自杀前兆症状的患者中，尤其是当这些症状是严重的、突然出现的或不是患者主诉症状的一部分时，应当考虑改变治疗方案，包括停药的可能。

如果已经决定停止治疗，在可能范围内，应当尽快逐渐减量，但应认识到突然停药可能引起某些症状（参见【注意事项】终止治疗）。

**如果患者因抑郁症或包括精神病或非精神病在内的其它适应症接受抗抑郁药物治疗，应告知家属和看护者需要监测患者是否出现激动、易激惹、行为异常和其它上述症状以及自杀倾向，并立即向医疗服务提供者报告此类症状。这些监测应包括家属或看护者的每天观察。**

氟西汀开处方时应给予足够疗程确保患者用药的最少的药物剂量，以便减少过量用药的风险。

**5- 羟色胺综合征**

单独使用去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）和 SSRIs，包括氟西汀治疗，尤其是与其他 5- 羟色胺能药物（包括曲普坦类、三环类抗抑郁药、芬太尼、锂、曲马多、色氨酸、丁螺环酮、苯丙胺类药物和圣约翰草）以及抑制 5- 羟色胺代谢的药物（特别是，MAOIs，包括那些用于治疗精神疾病以及其他疾病的药物，如利奈唑胺或静脉注射亚甲蓝）合用时，曾经报告过出现可能危及生命的 5- 羟色胺综合征。

5- 羟色胺综合征的症状可能包括精神状态改变（例如激动、幻觉、谵妄和昏迷）、自主神经不稳定（例如心动过速、血压不稳定、头晕、出汗、脸红、过高热）、神经肌肉症状（例如震颤、僵化、肌阵挛、反射亢进、动作失调）、癫痫发作和／或胃肠道症状（例如恶心、呕吐、腹泻）。应当常规监测患者是否出现 5- 羟色胺综合征症状。

禁止同时使用氟西汀和 MAOI 治疗精神疾病。也禁止正在使用利奈唑胺或静脉注射亚甲蓝的患者使用氟西汀进行治疗。所有涉及亚甲蓝给药途径的报告都显示，给药途径为静脉注射，剂量范围在 1mg/kg 至 8mg/kg 之间。没有发现涉及其他给药途径（比如口服片剂或者局部组织注射）或更低剂量的报告。正在使用氟西汀的患者可能存在急需使用 MAOI 如利奈唑胺或静脉注射亚甲蓝进行治疗的情况。应该在开始使用 MAOI 之前停用氟西汀（参见【禁忌】）。

如果临床上需要联用氟西汀和其他 5- 羟色胺能药物，比如曲坦类、三环类抗抑郁药、芬太尼、锂、曲马多、色氨酸、丁螺环酮、苯丙胺类药物和圣约翰草，则应使患者对5- 羟色胺综合征的潜在风险会增加，特别是在治疗开始和剂量增加时期。

如果发生上述反应，应当立即终止氟西汀与伴随的 5- 羟色胺能药物，并且应当开始支持性的对症治疗。

**过敏反应和皮疹**

在美国氟西汀临床试验中，10782 例患者中有 7% 出现各种类型的皮疹和／或荨麻疹。在上市前临床试验报告的皮疹和／或荨麻疹病例中，几乎有三分之一因皮疹和／或与皮疹相关的全身体征或症状终止治疗。所报告的与皮疹相关的临床发现报告发热、白细胞增多、关节痛、水肿、胸管综合征、呼吸窘迫、淋巴结病、蛋白尿和轻度氨基转移酶升高。大多数患者在停用氟西汀和／或使用抗组胺药或类固醇后很快改善。根据报告，所有出现这些反应的患者都完全恢复。

在上市前的临床试验中，已知有 2 例患者出现严重的全身性皮肤疾病。两例患者的诊断均未明确，但一例被视为有白细胞碎裂性血管炎，另一例是重度脱皮综合征，被视为血管炎或多形性红斑。其它患者有过提示血清疾病的全身性综合征。

自从开放服用氟西汀后，在皮疹患者中出现过全身性反应，可能与血管炎相关，包括狼疮样综合征。尽管这些反应罕见，但可能是严重的，累及肺、肾或肝脏。曾经报告过与这些全身性反应相关的死亡。

曾经报告过过敏样反应，包括支气管痉挛、血管神经性水肿、喉痉挛和荨麻疹，单独或联合出现。

曾经报告过罕见的肺部反应，包括各种组织病理学的炎症性过程和／或纤维化。发生这些反应时的唯一前驱症状是呼吸困难。

尚不明确这些全身性反应和皮疹是否有共同的潜在原因或是由于不同的病因或病理过程。并且，没有发现这些反应存在特定的潜在免疫学基础。出现皮疹或其它可能的变态反应现象时，如果不能发现其它致病因素，应当停用氟西汀。

**筛查双相障碍患者和监测躁狂／轻躁狂**

抑郁发作可以是双相障碍的最初表现。一般认为（尽管在对照试验中没有证实）单独使用抗抑郁药治疗此类发作，可能增加处于双相障碍风险的患者发生混合型／躁狂发作的可能性。尚不明确临床加重和自杀风险所描述的一些症状是否代表这种的转换。然而，开始使用抗抑郁药治疗前，应当充分筛查有抑郁症状的患者，确定他们是否处于双相障碍的风险；此类筛选应当包括详细的精神病史，包括自杀、双相障碍和抑郁家族史。应当指出，氟西汀并药治疗不适用于治疗与双相 I 型障碍相关的抑郁发作。

在美国关于抑郁症的安慰剂对照临床试验中，在接受氟西汀治疗的患者中有 0.1%，在接受安慰剂治疗的患者中有 0.1% 报告了躁狂／轻躁狂。一小部分重性情感障碍患者在接受能够有效治疗抑郁症的其它上市药物时，也曾经报告过躁狂／轻躁狂。

在美国关于强迫症的安慰剂对照临床试验中，在接受氟西汀治疗的患者中有 0.8% 报告了躁狂／轻躁狂，但接受安慰剂治疗的患者没有报告。在美国关于贪食症的安慰剂对照临床试验中，没有患者报告躁狂／轻躁狂。在美国的氟西汀临床试验中，10782 例患者中有 0.7% 报告了躁狂／轻躁狂。

**癫痫发作**

在美国关于抑郁症的安慰剂对照临床试验中，在接受氟西汀治疗的患者中有 0.1%，在接受安慰剂治疗的患者中有 0.2% 报告了惊厥（或抽搐为可能是癫痫发作的反应）。在美国关于强迫症或贪食症的安慰剂对照临床试验中，没有患者报告惊厥。在美国的氟西汀临床试验中，10782 例患者中有 0.2% 报告了惊厥。百分比与其它能够有效治疗抑郁症的上市药物相似。在有癫痫发作病史的患者中使用氟西汀应当谨慎。

**食欲和体重变化**

显著的体重降低可能是使用氟西汀治疗的一个不良结果，尤其是在低体重即郁或贪食症患者中。

在美国关于抑郁症的安慰剂对照临床试验中，在接受氟西汀治疗的患者中有 11%，在接受安慰剂治疗的患者中有 2% 报告了食欲缺乏（食欲减退）。在接受氟西汀治疗的患者中有 1.4%，在接受安慰剂治疗的患者中有 0.5% 报告了体重降低。然而，因食欲缺乏或体重降低而停止氟西汀治疗的患者很罕见。

在美国关于强迫症的安慰剂对照临床试验中，在接受氟西汀治疗的患者中有 17%，在接受安慰剂治疗的患者中有 10% 报告了食欲缺乏（食欲减退）。一例患者因食欲缺乏而停止氟西汀治疗。

在美国关于神经性贪食症的安慰剂对照临床试验中，在接受氟西汀 60mg 治疗的患者中有 8%，在接受安慰剂治疗的患者中有 4% 报告了食欲缺乏（食欲减退）。在 16 周双盲试验中，接受氟西汀 60mg 治疗的患者平均降低 0.45 kg，而接受安慰剂治疗的患者增加 0.16 kg。治疗期间应当监测体重变化。

**异常出血**

SNRIs 和 SSRIs，包括氟西汀，可能增加出血反应的风险。伴随使用阿司匹林、非甾体类抗炎药、华法林和其它抗凝血药可能增加这种风险。病例报告和流行病学研究（病例对照和队列设计）证明，使用干扰 5- 羟色胺再摄取的药物和发生胃肠道出血之间存在关联。与 SNRIs 和 SSRIs 相关的出血反应包括瘀斑、血肿、鼻出血和淤点，甚至危及生命的出血。SSRIs/SNRIs 可能增加产后出血的风险（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

氟西汀伴随使用 NSAIDs、阿司匹林、华法林或其它影响凝血的药物时，应当警告患者出血风险（参见【药物相互作用】影响止血的药物）。

**闭角型青光眼**

*闭角型青光眼* - 未接受开放性虹膜切除术的解剖性窄房角患者使用多种抗抑郁药（包括氟西汀）后均会发生瞳孔扩大，从而可能诱发闭角型青光眼。

**低钠血症**

在使用 SNRIs 和 SSRIs（包括氟西汀）治疗期间，曾经报告过低钠血症。在许多病例中，这种低钠血症似乎是抗利尿激分泌异常综合征（SIADH）引起的。曾经报告过血清钠低于 110 mmol/L 的病例，停用氟西汀后易可逆的。老年人接受 SNRIs 和 SSRIs 治疗时，出现低钠血症的风险可能增加。并且，服用利尿剂或其它体液量减少的患者风险可能更大（参见【老年用药】）。在有症状的低钠血症患者中，应当考虑停止使用氟西汀，并采取适当的医疗干预。

低钠血症的症状和体征包括头痛、注意力难以集中、记忆损害、意识错乱、虚弱以及可能导致跌倒的摇摆。更严重和/或更紧急的病例与幻觉、晕厥、癫痫发作、昏迷、呼吸停止和死亡相关。

**焦虑和失眠**

美国关于抑郁症的安慰剂对照临床试验中，有 12% 至 16% 接受氟西汀治疗的患者，7% 至 9% 接受安慰剂治疗的患者报告了焦虑、神经紧张或失眠。

美国关于强迫症的安慰剂对照临床试验中，有 28% 接受氟西汀治疗的患者，22% 接受安慰剂治疗的患者报告了失眠。有 14% 接受氟西汀治疗的患者，7% 接受安慰剂治疗的患者报告了焦虑。

美国关于神经性贪食症的安慰剂对照临床试验中，有 33% 接受氟西汀 60mg 治疗的患者，13% 接受安慰剂治疗的患者报告了失眠。在接受氟西汀 60mg 治疗的患者中分别有 15% 和 11%，在接受安慰剂治疗的患者中分别有 9% 和 5% 的患者报告了焦虑和神经紧张。

美国有安慰剂对照的氟西汀临床试验中，与停药相关的最常见不良反应（在只收集与停药相关的主要反应的临床试验中，发生率至少是安慰剂的 2 倍并且对于氟西汀至少为 1%）是焦虑（在强迫症中为 2%）、失眠（在各种适应症合并后为 1%，在贪食症中为 2%）和神经紧张（在抑郁症中为 1%）（参见表 3）。

**QT 间期延长**

已收到接受氟西汀治疗的患者出现 QT 间期延长和包括尖端扭转型室性心动过速在内的室性心律失常的上市后病例报告。存在先天性长 QT 综合征、QT 间期延长病史、长 QT 综合征家族史或心脏骤死以及其他容易引起 QT 间期延长和室性心律失常情况的患者应慎用氟西汀。这些情况包括同时使用可能引起 QT 间期延长的药物；低钾血症或低镁血症；近期心肌梗死、失代偿心力衰竭、缓慢性心律失常以及其他重大心律失常；可能增加氟西汀暴露的状况（如药物过量、肝功能损伤，使用 CYP2D6 抑制剂、CYP2D6 慢代谢型个体或使用其他更强的蛋白结合活性的药物）。氟西汀主要通过 CYP2D6 代谢(参见【禁忌】、【不良反应】【药物相互作用】氟西汀影响其他药物的可能性和延长 QT 间期的药物、【药物过量】人体经验、【药代动力学】)。

匹莫齐特和硫利达嗪禁止与 PROZAC 联合应用。避免与已知会延长 QT 间期的药物同时使用。这些药物包括某些特定的抗精神病药（如齐拉西酮、伊潘立酮、氯丙嗪、美索哒嗪和氟哌利多等）、特定的抗生素（如红霉素、加替沙星、莫西沙星和四喹加星等）、I a 类抗心律失常药物（如奎尼丁和普鲁卡因胺等）、III类抗心律失常药物（如胺碘酮和索他洛尔等）和其他药物（如坦他唑、左旋乙酰美沙酮、美沙酮、卤泛醇、甲氟喹、甲磺酸多拉司琼、普罗卡考或他克莫司等）（参见【药物相互作用】氟西汀影响其他药物的可能性和延长 QT 间期的药物、【药代动力学】）。

伴有 QT 间期延长和室性心律失常危险因素的患者在使用氟西汀进行治疗时应考虑进行心电图评估和定期心电图监测。如患者出现室性心律失常的症状或体征，应考虑停用氟西汀或对患者进行心脏功能评估。

**在有伴随疾病的患者中使用**

在有伴随疾病的患者中使用氟西汀的临床经验有限。患者如果患有可能影响代谢或血液动力学反应的病症，使用氟西汀时应当谨慎。

心血管－在近期有心肌梗死或不稳定型心脏病史的患者中，没有对氟西汀进行评价或在明显的程度上的使用。在产品的上市前试验中，患有上述疾病的患者被从临床试验中系统地排除。然而，对双盲试验中接受氟西汀的 312 例患者的心电图进行了回顾性评价；没有观察到导致心脏阻滞的传导异常。平均心率大约下降 3 次/分，范围

*血糖控制* - 在糖尿病患者中，氟西汀可能改变血糖控制。在使用氟西汀治疗期间曾经发生过低血糖症，停药后出现过高血糖症。糖尿病患者同时服用其它许多类型的药物时也是这样，开始或停用氟西汀治疗时，胰岛素和/或口服降糖药的剂量可能需要调整。

**认知和运动损害的可能性**

和其它有中枢神经系统活性的药物一样，氟西汀可能损害判断、思考或运动技能。患者应当谨慎操作危险机械，包括汽车，直到确认药物治疗对其无不良影响为止。

**长消除半衰期**

因为母体药物及其主要活性代谢产物的消除半衰期长(约量改变在几周内不会完全反映在血浆中，这会影响调整到最终剂量以及停止治疗的策略。当需要停药或在停用氟西汀后处方可能与氟西汀和去甲氟西汀相互作用的药物时，这可能是潜在的后果（参见【药代动力学】）。

**停药不良反应**

在氟西汀、SSRIs 和 SNRIs 药物市场使用中，自发报道了该类药物突然停药后发生的不良反应，包括心境烦躁不安、易激惹、激动、头晕、感觉紊乱（例如像电击感的感觉异常）、焦虑、意识错乱、头痛、嗜睡、情绪不稳、失眠和轻躁狂。这些反应一般是自限性的，但曾经报告严重停药症状。当停止使用氟西汀时应监测患者是否出现上述症状。建议如有可能应逐渐减量而不要突然停止。降低剂量或突然停止治疗后如出现不能耐受的症状，则应考虑重新开始先前的处方剂量。随后，医生可以更为缓和的速度继续降低剂量。治疗结论显示,血浆中氟西汀和去甲氟西汀的浓度逐渐降低可将本药停药症状的风险降到最低。

**肝损害**

在肝硬化受试者中，氟西汀及其活性代谢产物去甲氟西汀的清除率降低，因而这些物质的消除半衰期延长。在肝硬化患者中使用时应当减少氟西汀的剂量或给药频率。患者如果患有影响氟西汀代谢的病症，使用氟西汀时应当谨慎（参见【药代动力学】特殊人群）。

**依赖**

没有在动物或人体中系统研究氟西汀滥用、耐受或躯体依赖的可能性。虽然氟西汀的上市前临床试验没有显示搬药综合征发展的证据，但这些观察不系统，不太可能根据这些有限的经验预测一种具有中枢神经活性的药物在上市后被误用、移用和/或滥用的程度。因此，医师应当仔细评价患者的药物滥用史，并且密切随访此类患者，观察他们误用或滥用氟西汀的迹象（例如出现剂变、剂量递加、觅药行为）。

**他莫昔芬**: 氟西汀是一种强效 CYP2D6 抑制剂，可导致他莫昔芬的最重要活性代谢产物之— 4- 羟基 -N-去甲基他莫昔芬的浓度下降。因此，在他莫昔芬治疗过程中，应尽量避免使用氟西汀。

**静坐不能 / 精神运动性不安**: 使用氟西汀有可能伴随静坐不能的症状，特征是主观体验到不快或痛苦的不安，需要走动，常伴有不能静坐或静立。上述情况最常发生于治疗的最初几周，发生此类症状的患者，如增加剂量可能会加重症状。

**[孕妇及哺乳期妇女用药]**

**妊娠**

*风险总结*

根据从这五几十年间发表的流行病学研究和上市后报告中获得的数据，尚不能确定主要出生缺陷或流产的风险增加。部分研究报告了心血管畸形发生率升高；但这些研究结果未确定因果关系（见数据）。存在与妊娠期间未治疗抑郁症相关的风险和新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）的风险（见数据），以及与妊娠期间暴露于 SSRIs（包括盐酸氟西汀）的新生儿适应不良相关的风险（见临床注意事项）。

大鼠和兔在器官发生期间给予氟西汀，未见致畸性，但大鼠于妊娠期间（或妊娠和哺乳期间）给予氟西汀，可见死产数增加、出生后早期幼仔体重下降和幼仔死亡增加（见【药理毒理】项）。

适应症人群中主要出生缺陷和流产的估计背景风险不详。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国一般人群中，经临床确认的妊娠重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%-4% 和 15%-20%。

*临床注意事项*

*疾病相关孕产妇和/或胚胎/胎儿风险*

妊娠期间停用抗抑郁药的女性较继续使用抗抑郁药的女性更可能发生重度抑郁症复发。该结果来自一项前瞻性队列研究，该研究随访了 201 名有重度抑郁症病史的妊娠女性，这些女性在妊娠开始时服用了抗抑郁药并且情绪正常。当妊娠期间和产后停止或改变抗抑郁药物治疗时，请考虑未治疗的抑郁症的风险。

*胎儿 / 新生儿不良反应*

在妊娠晚期暴露于氟西汀、其他 SSRIs 或 5- 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）的新生儿曾经出现需要住院、呼吸支持和管饲的并发症。此类并发症可能在分娩后立即发生。已报告的临床结果包括呼吸窘迫、发绀、呼吸暂停、癫痫发作、体温不稳定、喂食困难、呕吐、低血糖、肌张力过低、肌张力过高、反射亢进、震颤、紧张不安、易激惹和持续哭喊。这些特征与 SSRIs 和 SSRIs 的直接毒性效应一致或可能是停药综合征。应当指出，在一些病例中，临床表现与 5- 羟色胺综合征一致（参见【注意事项】5- 羟色胺综合征）。

*数据*

*人体数据:*

已证实 SSRIs（包括氟西汀）可穿过胎盘。根据已发表的妊娠妇女暴露于氟西汀的流行病学研究，尚不能确定严重出生缺陷、流产和其他不良发育结局的风险升高。多篇已发表文献报告，宫内暴露于氟西汀的儿童，中心血管畸形的发生率升高。但是，上述研究结果未确定因果关系。以上观察性研究的方法学局限性包括：可能存在暴露情况和结局分类错误、缺乏充分对照、对混杂因素和确证性研究进行了调整。但是，这些研究并不能明确确定或排除妊娠期间的任何药物相关风险。

暴露于 SSRIs，尤其是妊娠晚期暴露于药物，可增加 PPHN 风险。在一般人群中，每 1000 例活产中有 1-2 例发生 PPHN，且与大量的新生儿发病和死亡相关。

观察数据表明，分娩前一个月内暴露于 SSRIs/SNRIs 后，可增加产后出血的风险（小于 2 倍）。

用氟西汀治疗孕妇时，医生应仔细考虑服用 SSRIs 的潜在风险，以及抗抑郁药治疗抑郁症的既定获益。应当按照各个病例的具体情况逐一作出决定。

动物数据见【药理毒理】项。

**哺乳期**

*风险总结*

根据已发表文献数据报告，氟西汀和去甲氟西汀存在于人乳汁中（见数据）。报告称，婴儿通过乳汁暴露于氟西汀时，出现激越、易激惹、喂养不良和体重增加不足（见临床注意事项）。尚未获得氟西汀或其代谢物影响乳汁生成的数据。应同时考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，母亲对盐酸氟西汀的临床需求，以及盐酸氟西汀或母体基础状况对母乳喂养儿童可能造成的任何不良影响。

*临床注意事项*

应监测暴露于盐酸氟西汀婴儿的激越、易激惹、喂养不良和体重增加不足。

*数据*

一项在 19 名哺乳母亲中进行的氟西汀（每日剂量为 10mg-60mg）研究证实，在 30% 的哺乳婴儿血清中可检出氟西汀（范围: 1ng/mL-84ng/ml），而在 85% 的哺乳婴儿血清中可检出去甲氟西汀（范围: <1ng/mL-265ng/mL）。

**[儿童用药]**

*氟西汀在儿童中的使用* -两项为期 8 至 9 周的安慰剂对照临床试验，验证了氟西汀 20mg/ 天对于治疗重度抑郁症的疗效 (N=315 随机)；其中 170 名 8 至 <13 岁的儿童，145 名 13 至< 18 岁的青少年)，研究对象为诊断最接近 DSM-III-R 或 DSM-IV 类别重度抑郁症的门诊抑郁患者。

在两项独立研究中，从修订版儿童时期抑郁评级量表 (CDRS-R) 总分来看，氟西汀组的 (自基线到终点的) 统计学平均变化明显优于安慰剂组。

CDRS-R 总分的亚组分析并未显示基于年龄或性别的任何应答差异性。

一项为期 13 周的安慰剂对照临床试验，验证了氟西汀治疗强迫症的疗效 (N=103 次随机；其中 75 名 7 至 <13 岁的儿童，28 名 13 至 <18 岁的青少年)，患者接受了氟西汀 10mg/ 天，用药 2 周，然后是 20mg/ 天,用药 2 周.然后基于临床反应和耐受性在 20 至 60mg/ 天的范围内调节剂量.根据儿童用耶鲁 - 布朗强迫量表 (CY-BOCS) 的测量，氟西汀组的 (自基线到终点的) 统计学平均变化明显优于安慰剂组。

亚组结果分析并未显示基于年龄或性别的任何应答差异性。

对 <8 岁重度抑郁症儿科患者和 <7 岁强迫症儿科患者的安全性和有效性尚未确定。

在 21名患有重度抑郁症或强迫症的儿科患者 (6 至< 18 岁) 中评估了氟西汀的药代动力学 [参见【药代动力学】]。

在 3 项研究 (N=418 随机化；228 人接受氟西汀治疗，190 人接受安慰剂治疗) 中观察到的急性不良反应特征在氟西汀成人研究中观察到的情况大致相似。在 19 周重度抑郁症研究 (N=219 随机化；109 人接受氟西汀治疗，110 人接受安慰剂治疗) 中观察到的长期不良反应特征也与在氟西汀成人试验中观察到的情况相似 (参见【不良反应】)。

228 名氟西汀治疗患者中有 6 名 (1 人躁狂，5 人轻躁狂 ) 报告了躁狂反应 (2.6%)，而 190 名安慰剂治疗患者中 0 名报告了躁狂反应 (0%)，包括躁狂和轻躁狂。3 项研究中，躁狂症 / 轻躁狂症共导致 4 名 (1.8%) 急性氟西汀治疗患者中止用药。因此，建议定期监测躁狂 / 轻躁狂的发生。

与其他 SSRI 一样，在儿童和青少年患者中观察到与使用氟西汀相关的体重增长减缓。在一项临床试验中进行 19 周的治疗后，接受氟西汀治疗的儿科受试者与接受安慰剂治疗的受试者相比，平均身高增长少了 1.1 厘米，平均体重增长少了 1.1 公斤。此外，氟西汀治疗与碱性磷酸酶水平降低相关。

对于持续时间超过几个月的慢性治疗，氟西汀治疗儿科患者的安全性尚未进行试系统评估。特别是，尚未有研究直接评估过氟西汀对儿童和青少年患者生长、发育和成熟的长期影响。因此，在使用氟西汀的儿科患者中应定期监测身高和体重 [ 参见【注意事项】]。

氟西汀被批准用于患有中度至重度抑郁症和强迫症的儿科患者 [ 参见警示语和【注意事项】]。任何考虑在儿童或青少年中使用氟西汀的人都必须平衡潜在风险与临床需求。

动物数据见【药理毒理】项。

**[老年用药]**

美国氟西汀临床试验纳入了 687 例≥ 65 岁的患者和 93 例≥ 75 岁的患者。已经确定了在老年患者中的有效性。关于老年患者中的药代动力学信息 (参见【药代动力学】)。这些受试者和年轻受试者之间在疗效或安全性方面没有观察到总体差异，在老年和年轻患者之间的反应中没有发现其它临床事件存在差异，但是不能排除一些老年个体的敏感性较高。SNRIs 和 SSRIs，包括氟西汀，与老年患者中临床意义的低钠血症病例相关，老年人发生该不良反应的风险可能更高 (参见【注意事项】低钠血症)。

增加剂量应当慎重，日剂量一般不宜超过 40mg。最高推荐剂量为 60mg/ 天 (参见【用法用量】)。

**[药物相互作用]**

和所有药物一样，可能在存在种机制（例如药效学、药代动力学药物抑制或增强等）的相互作用。

**单胺氧化酶抑制剂 (MAOI)**

（参见【禁忌】和【注意事项】5- 羟色胺综合征）。

**作用于中枢神经系统的药物**

如果氟西汀需要与此类药物联合给药，建议要谨慎。针对每个个案，对伴随的药物应当考虑从较低的初始剂量开始，遵循保守的递增方案并且注意监测临床状态 (参见【药代动力学】)。

**5- 羟色胺能药物**

（参见【禁忌】和【注意事项】5- 羟色胺综合征）。

**影响止血的药物 (例如 NSAIDs、阿司匹林、华法林)**

由血小板释放的 5- 羟色胺在止血方面起着重要作用。病例对照和队列设计的流行病学研究已经证明使用能干扰 5- 羟色胺再摄取的精神治疗药物与发生胃肠道出血之间存在关联，这些研究还显示，同时使用 NSAID 或阿司匹林可能增加出血风险。SNRIs 以及 SSRIs 与华法林同时给药，曾经报告过凝发应改变，包括出血。接受华法林治疗的患者在开始或终止氟西汀治疗时应当加以仔细监测 (参见【注意事项】异常出血)。

**电休克疗法 (ECT)**

没有临床试验能够确定 ECT 与氟西汀联合使用的获益。在接受氟西汀治疗的患者中，接受 ECT 治疗时没有证明出现副反应延长的报告。

**其它药物影响氟西汀的可能性**

*与血浆蛋白紧密结合的药物* -因为氟西汀能够与血浆蛋白紧密结合，另一种紧密结合的药物使与蛋白结合的氟西汀移位时，可能会导致不良作用。

**氟西汀影响其它药物的可能性**

*匹莫齐特* -禁止在服用匹莫齐特的患者中同时使用。匹莫齐特可以延长 QT 间期。氟西汀可以通过抑制 CYP2D6 增加匹莫齐特的血药水平。氟西汀也可以延长 QT 间期。匹莫齐特与其它抗抑郁药的临床试验表明药物相互作用或 QTc 间期增加。虽然没有特别开展匹莫齐特与氟西汀临床试验，但由于存在药物相互作用或 QTc 延长的可能性，所以禁止同时使用匹莫齐特和氟西汀 (参见【禁忌】、【注意事项】QT 间期延长和【药物相互作用】延长 QT 间期的药物)。

*硫利达嗪* -由于 QT 间期延长的风险，硫利达嗪不应当与氟西汀同时给药，或应在停用氟西汀至少 5 周后给药 (参见【禁忌】、【注意事项】QT 间期延长和【药物相互作用】延长 QT 间期的药物)。

在一项有 19 例健康男性受试者参加的试验中，其中包括 6 例异喹胍缓慢羟基化者和 13 例快速羟基化者，缓慢羟基化者中，25 mg 硫利达嗪口服给药的 Cmax 是快速羟基化者的 2.4 倍，AUC 是快速羟基化者的 4.5 倍。认为异喹胍的羟基化速率取决于 CYP2D6 同工酶的活性。因此这项试验提示，能够抑制 CYP2D6 的药物，例如某些 SSRIs，包括氟西汀，可能硫利达嗪的血浆浓度升高。

鉴于硫达嗪给药的 QTc 间期出现剂量相关性延长，这会引起严重的室性心律失常，例如尖端扭转型心律失常和猝死。由于氟西汀能抑制硫利达嗪的代谢，预计该风险会增加。

*由 CYP2D6 代谢的药物* -氟西汀抑制 CYP2D6 的活性，可能使 CYP2D6 代谢活性正常的个体类似于慢代谢型。氟西汀与其它由 CYP2D6 代谢的药物，包括某些抗抑郁药 (例如 TCA)、抗精神病药 (例如吩噻嗪类和大多数不典型药物) 以及抗心律失常药 (例如普罗帕酮、氟卡尼和其它) 合用时应当谨慎。如果患者同时接受氟西汀或在前 5 周内曾经服用过氟西汀，在使用主要由 CYP2D6 系统代谢并且治疗指数相对较窄的药物 (参见下文列表) 治疗时，应当从剂量范围的下限开始。因此，其给药方案与慢代谢型相似。如果患者已经接受由 CYP2D6 代谢的药物，在将氟西汀增加到治疗方案时，需要考虑降低原先药物的剂量。治疗指数窄的药物最需关注 (例如氟卡尼、普罗帕酮、长春碱和 TCA)。由于存在可能与硫利达嗪血浆浓度升高相关的严重心律失常和猝死风险，硫利达嗪不应当与氟西汀同时给药，或至少应当在停用氟西汀后 5 周后给药 (参见【禁忌】)。

*三环类抗抑郁药 (TCAs)* -在 2 项试验中，与氟西汀联合给药时，先前稳定的丙咪嗪和地昔帕明血浆浓度增加 2 至 10 倍。这种影响可能在氟西汀给药后持续 3 周或更长时间。因此，与氟西汀同时给药或最近服用过氟西汀时，可能需要降低 TCA 的剂量并临时监测 TCA 的血浆浓度 (参见【注意事项】5- 羟色胺综合征和【药代动力学】)。

*苯二氮卓类药物* -在某些患者中，同时给予的苯二氮卓类药物的半衰期可能延长 (参见【药代动力学】)。阿普唑仑与氟西汀同时给药会导致血浆水平增加和镇静作用的延长。对于阿普唑仑浓度增加，进一步降低精神运动性行为。

*抗精神病药* -某些临床数据提示，SSRIs 和抗精神病药物之间可能存在药效学和/或药代动力学相互作用。在同时接受氟西汀的患者中曾经观察到氟哌啶醇和氟氮平的血药浓度升高。

*抗惊厥药* -在联合使用氟西汀治疗后，接受隆定附重苯妥英和卡马西平治疗的患者曾经出现抗惊厥药血浆浓度升高和临床抗惊厥药物毒性。

*锂盐* -当锂与氟西汀同时使用时，曾经有锂次夜尿升高和降低的报告。曾经报告过锂毒性和 5- 羟色胺效应增加的病例。当这些药物同时给药时，应当监测锂浓度 (参见【注意事项】5- 羟色胺综合征)。

*与血浆蛋白紧密结合的药物* -因为氟西汀能与血浆蛋白紧密结合，如果患者服用另一种能与蛋白紧密结合的药物 (例如香豆素、地高辛)，在给予氟西汀时可能导致血浆浓度波动，从而可能引起不良作用 (参见【药代动力学】)。

*由 CYP3A4 代谢的药物* -在一项体内相互作用试验中，涉及到氟西汀与单次剂量的特非那定 (一种 CYP3A4 底物) 同时给药，特非那定的血浆浓度没有因氟西汀同时给药而增加。

此外，体外试验证明，酮康唑是一种强效的 CYP3A4 活性抑制剂，作为这种酶的几种底物 (包括阿司咪唑、西沙必利和咪达唑仑) 代谢抑制剂，其强度至少是氟西汀或去甲氟西汀的 100 倍。这些数据表明，氟西汀抑制 CYP3A4 活性的程度不太可能具有临床意义。

*氯氮平* -氟西汀 (60mg 单次给药或 10mg 每天给药连续 8 天) 使奥氮平的最大浓度小幅度 (平均为 16%) 增加，使奥氮平的清除率小幅度 (平均为 16%) 降低。与个体间的总体变异性相比，该因素的影响幅度较小，因而一般不建议进行剂量调整。

**延长 QT 间期的药物**

氟西汀不应与硫利达嗪或匹莫齐特联合应用。联用其他导致 QT 间期延长的药物时，应慎用氟西汀。这些药物包括某些特定的抗精神病药 (如齐拉西酮、伊潘立酮、氯丙嗪、氟哌啶和氟哌利多等)、特定的抗生素 (如红霉素、加替沙星、莫西沙星和司帕沙星等)、I A 类抗心律失常药物 (如奎尼丁和普鲁卡因胺等)、III类抗心律失常药物 (如胺碘酮和索他洛尔等) 和其他药物 (如坦他唑、左旋乙酰美沙酮、美沙酮、卤泛醇、甲氟喹、甲磺酸多拉司琼、普罗卡考或他克莫司等)。氟西汀的代谢主要通过 CYP2D6 完成。使用 CYP2D6 抑制剂作为伴随治疗会增加氟西汀的浓度。同时使用其他具有高度蛋白结合性的药物也可以增加氟西汀浓度 (参见【禁忌】、【注意事项】QT 间期延长、【药物相互作用】氟西汀影响其他药物的可能性和【药代动力学】)。

*酒精:* 正规试验中，氟西汀不提高血中酒精水平或增强酒精作用。然而，不推荐 SSRIs 治疗与酒精合用。

**[药物过量]**

**人体经验**

全球范围内，对盐酸氟西汀的暴露水平估计超过 3800 万患者 (Circa1999)。在这个群体报告的 1578 例涉及盐酸氟西汀单独或与其它药物一起用药过量的病例中，有 195 例死亡。

在 633 例单独过量服用盐酸氟西汀的成人患者中，34 例导致致命结果，378 例完全恢复，15 例患者在过量服用后出现后遗症，包括眼调节异常、步态异常、意识错乱、无应答、神经紧张、肺功能障碍、眩晕、震颤、血压升高、阳萎、运动障碍和轻躁狂。其余 206 例患者的结果不详。与非致命性用药过量相关的最常见症状和体征是癫痫发作、嗜睡、恶心、心动过速和呕吐。在成人患者中，已知的盐酸氟西汀最大摄入量是 8g，这例患者单独服用氟西汀，后来恢复。然而，在一例单独服用氟西汀的患者中，低至 520mg 的摄入量与致命性结果相关，但没有确定因果关系。

在儿科患者中 (3 个月至 17 岁)，有 156 例涉及氟西汀单独或与其它药物联合的用药过量。6 例患者死亡，127 例患者完全恢复。1 例患者出现肾衰竭，22 例患者的结果不详。6 例死亡中有 1 例是一位 9 岁的男孩，有强迫症、图雷特综合征伴有抽搐、注意缺陷障碍和胎儿酒精综合征史。除了可乐定、哌甲酯和异丙嗪外，他曾经每天接受 100mg 的氟西汀连续 6 个月。混合性药物摄入或其它自杀方法使药物过量导致死亡的 6 例儿童的情况复杂化。儿科患者中的最大摄入量是 3 g，没有致死。

氟西汀用药过量（单一或多种药物）后报告的其它重要不良反应包括昏迷、谵妄、心电图异常（例如结性心律、广泛性心电图异常和心动过速，包括尖端扭转型心律失常）、低血压、躁狂症、神经阻滞形恶性综合征样反应、发热、木僵和晕厥。

**动物经验**

在治疗人体用药过量方面，动物试验没有提供精确或一定有效的信息。然而，动物实验可以为可能的治疗策略提供有用参考。

实验发现，大鼠和小鼠口中服用氟西汀中位致死剂量分别是 452 和 248mg/kg。在多个动物种属中，高剂量急性口服给药导致高度易激惹和惊厥。

在 6 只口服氟西汀特意过量用药的犬中，5 例出现癫痫大发作。静脉推注标准兽用剂量的地西泮后，癫痫发作立即停止。在这项短期试验中，癫痫发作时的最低血浆浓度仅是人体长期服用 80mg/ 天的剂量时观察到的最大血浆浓度的 2 倍。

在一项单独的单次给药试验中，接受高剂量给药的犬心电图没有显示 PR、QRS、QT 间期延长。观察到了心动过速和血压增加。因此，预测心脏毒性的 CCS 值不详。尽管如此，在人体过量用药时一般应监测心电图 (参见【药物过量】用药过量的处理)。

**药物过量的处理**

治疗应当包括处理任何药物用药过量时采用的一般措施。同时应考虑多种药物过量的可能性。

确保气道通畅、氧合和通风良好。监测心律和生命体征。使用一般性支持治疗和对症措施。不建议催吐。

应当给予活性碳。因为这种药物的分布容积较大，强制利尿、透析、血液灌注和换血疗法不太可能有益。尚不明确氟西汀的特异性解毒药。

应特别注意正在服用或最近曾经服用过氟西汀并且可能服用过氟西汀及 CNS 的患者。在这种情况下，三环类药物的母体和/或其活性代谢产物的蓄积可能增加有临床意义后遗症的可能性，并延长密切医学观察所需的时间 (参见【药物相互作用】氟西汀影响其他药物的可能性)。

**[药理毒理]**

**药理作用**

氟西汀的确切作用尚不清楚，推测与抑制中枢神经元 5-HT 再摄取有关。在人体试验中，氟西汀在临床相关剂量下可阻断人血小板对 5-HT 的再摄取。动物试验也显示氟西汀对 5-HT 再摄取的抑制作用强于对去甲肾上腺素再摄取的抑制作用。

经典的三环类抗抑郁药物的抗胆碱能作用,镇静作用及对心血管系统的影响被认为与其对毒蕈碱、组胺及肾上腺素能受体的亲和力有关。体外受体结合试验显示，氟西汀与脑组织中上述受体及其他膜受体的结合力明显弱于三环类抗抑郁药。

**毒理研究**

**遗传毒性**

氟西汀及其代谢产物去甲氟西汀的 Ames 试验、大鼠肝细胞 DNA 修复试验、小鼠淋巴瘤试验和中国仓鼠骨髓细胞姐妹染色体互换试验结果均为阴性。

**生殖毒性**

再项生育力试验中，成年大鼠给予氟西汀，剂量最高分别达 7.5mg/kg/ 天和 12.5 mg/kg/ 天 [ 以 mg/m2 计，分别约相当于成人最大推荐剂量 ([MRHD] 80mg/ 天的 0.9 倍和 1.5 倍) ]，未见对生育力的不良影响。但是，幼龄大鼠给予氟西汀可见对生育力的不良影响。

在胚胎 - 胎仔发育毒性试验中，大鼠和兔在器官发生期给予氟西汀，剂量最高分别达 12.5mg/kg/ 天和 15mg/kg/ 天 (以 mg/m2 计，分别相当于成人 MRHD 80mg/ 天的 1.5 倍和 3.6 倍) 时，未见致畸性。但是，大鼠在妊娠期间给予氟西汀 12mg/kg/ 天 (以 mg/m2 计,约相当于成人 MRHD 80mg/ 天的 1.5 倍) 或妊娠期间与哺乳期间给予氟西汀 7.5 mg/kg/ 天 (以 mg/m2 计，约相当于成人 MRHD 80mg/ 天的 0.9 倍) 时，可见死产数增加，出生后前 7 天幼仔体重降低、幼仔死亡率增加。大鼠在妊娠期间给予氟西汀 12 mg/kg/ 天时，存活幼仔未见神经发育毒性。幼仔死亡的无影响剂量为 5mg/kg/ 天 (以 mg/m2 计，约相当于成人 MRHD 80mg/ 天的 0.6 倍) 。

**致癌性**

大鼠与小鼠致癌性试验中，掺食法给予氟西汀分别达 10mg/kg/ 天和 12mg/kg/ 天 (以 mg/m2 计，分别相当于成人 MRHD 80mg/ 天的约 1.2 倍和 0.7 倍)，连续给药 2 年，未见致癌性。

**幼龄动物毒性**

幼龄大鼠从离乳至成熟期间给予氟西汀，观察到对肌肉组织、神经行为、生殖器官和骨骼发育的明显影响。氟西汀和去甲氟西汀 CYP3A4 活性的程度不太可能具有临床意义。

幼龄大鼠从出生后第 21 天 (离乳) 到出生后第 90 天 (成年)，经口给予氟西汀 3、10、30mg/kg/ 天，导致雌性生育性和环充，附睾空泡形成和精子减少 [30mg/kg/ 天，该剂量下血浆暴露量 (AUC) 约为人科患者 MRHD 20mg/ 天时平均 AUC 的 5~10 倍) ，血清肌酸激酶水平升高 (发生于 AUC 低至人科患者 MRHD 20mg/ 天时平均 AUC 的 1~2 倍时)，骨骼肌退化和坏死、股骨长度 / 生长减义和体重增长减缓 (发生于 AUC 为人科患者 MRHD 20mg/ 天时平均 AUC 的 5~10 倍时) 。30mg/kg/ 天的高剂量超过了最大耐受剂量。当动物在不给药期后(停止给药后最长至 11 周)进行评估时,氟西汀可导致神经行为异常(AUC 低至人科患者 MRHD 时平均 AUC 的 0.1~0.2 倍时，出现反应性降低；高剂量时，出现学习缺陷)，以及生殖功能损害 (所有剂量下均出现交配减少；高剂量时出现生育力受损) 。此外，还观察到高剂量组出现睾丸和附睾组织调理学改变和精子浓度降低，表明药物对生殖器官的影响是不可逆的。试验没有评估氟西汀引起的肌肉损伤的可逆性。

在成年动物中未观察到这些幼龄大鼠出现的氟西汀毒性。在该试验中幼龄大鼠给予氟西汀 3、10、30 mg/kg/ 天，其氟西汀的血浆暴露量 (AUC) 分别约为儿科患者 MRHD 20mg/ 天时平均暴露量的 0.1~0.2、1~2、5~10 倍，主要代谢产物去甲氟西汀的暴露量则分别约为 0.3~0.8、1~8 和 3~20 倍。


报报道，4 周龄小鼠腹腔注射氟西汀，剂量为儿科患者 MRHD 20mg/ 天的 0.5 倍和 2 倍 (以 mg/m2 计)，对小鼠骨骼发育有特异性影响。两种剂量下骨矿含量和骨密度均有所降低，但整体生长(体重增长或股骨长度) 未受影响。

**其他毒性**

小鼠、大鼠和犬长期给予氟西汀后一些组织中磷脂类增加，停药后该效应可逆。许多阳离子两亲性药物(包括芬氟拉明、丙咪嗪和雷尼替丁) 在动物中都观察到了磷脂蓄积。该效应在人体中的意义不明确。

**[药代动力学]**

*全身生物利用度* -在人体中，40mg 的剂量单次口服给药后 6 至 8 小时，观察到氟西汀的峰值血浆浓度是 15 至 55ng/mL。

食物对氟西汀的全身生物利用度没有影响，但可能使其吸收延迟 1 至 2 小时，这很可能没有临床意义。因此，氟西汀可与或不与食物一起服用。

*蛋白结合率* -在 200 至 1000 ng/mL 的浓度之上，大约 94.5% 的氟西汀与人血清蛋白结合，包括白蛋白和 α1- 糖蛋白。对氟西汀和其它与蛋白紧密结合的药物之间的相互作用未做充分评价，但可能很重要。

*对映异构体* -氟西汀是 R- 氟西汀和 S- 氟西汀对映异构体的外消旋混合物 (50/50) 。在动物模型中，两种对映异构体都是特异性的强效 5- 羟色胺摄取抑制剂，药理学活性几乎相当。S- 氟西汀对映异构体的消除更缓慢，是稳态时血浆中存在的主要对映异构体。

*代谢* -在肝脏中，氟西汀被广泛代谢为去甲氟西汀和各种其它未识别的代谢产物。唯一被识别的活性代谢产物去甲氟西汀是通过对氟西汀的 CYP2D6 的活性降低的。在动物模型中，S- 去甲氟西汀是一种强效的选择性 5- 羟色胺摄取抑制剂，其活性几乎相当于 R- 或 S- 氟西汀。在抑制 5- 羟色胺摄取方面，R-去甲氟西汀的效度明显低于母体药物。主要消除途径是肝脏代谢，通过肾脏排泄失活的代谢产物。

*代谢型异性* —一个人群子集 (大约 7%) 的药物代谢酶细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6) 的活性降低。这样的个体称为药物的“慢代谢者”，这些药物包括降压剂、右美沙芬和 TCA 等。在一项涉及以消旋物方式给药的已标记和未标记对映异构体试验中，这些个体代谢 S- 氟西汀的速度较慢，因而 S- 氟西汀能够达到较高的浓度。因此，稳态时的 S- 去甲氟西汀浓度较低。这些慢代谢者中 R- 氟西汀的代谢正常。在慢代谢型中，稳态时 4 种活性对映异构体的血浆浓度总和没有显著地高于正常代谢型。因而，药效学活性净值基本相同。而不饱和途径 (非 2D6) 对氟西汀的代谢也起作用。这能够解释氟西汀如何能够达到稳态浓度而不是无限增加。

因为像各种其它化合物一样，包括 TCA 和其它 SSRIs，氟西汀的代谢涉及 CYP2D6 系统，与其它也是由这个酶系统代谢的药物 (例如 TCA) 同时用药，可能导致药物相互作用 (参见【药物相互作用】氟西汀影响其他药物的可能性) 。

*蓄积和缓慢消除* -氟西汀 (急性给药后消除半衰期为 1 至 3 天，长期给药后为 4 至 6 天) 及其活性代谢产物去甲氟西汀 (急性和长期给药后消除半衰期为 4 至 16 天) 的消除相对缓慢，即使使用固定剂量，也会导致长期使用时这些活性成分显著蓄积，达到稳态的时间推迟 (参见【注意事项】长半衰期) 。以 40mg/ 天的剂量给药 30 天后，发现氟西汀的血浆浓度范围是 91 至 302ng/mL，去甲氟西汀的血浆浓度范围是 72 至 258 ng/mL。氟西汀的血浆浓度高于单次给药试验所预测的浓度，因为氟西汀的代谢与剂量不成比例。然而，去甲氟西汀的代谢与剂量成比例。因此，去甲氟西汀的平均终末半衰期是 8.6 天，多次给药后是 9.3 天。长期给药后，稳态浓度与在第 4 至 5 周观察到的相似。

氟西汀和去甲氟西汀的消除半衰期长