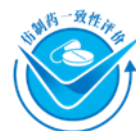


阿美宁®



核准日期：2014 年 12 月 09 日

修改日期：2015 年 03 月 16 日

2016 年 04 月 06 日

2022 年 08 月 31 日

2022 年 10 月 18 日

阿戈美拉汀片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警示语

自杀倾向和抗抑郁药物

对抑郁症（MDD）和其它精神障碍的短期临床试验结果显示，与安慰剂相比，抗抑郁药物增加了儿童、青少年和青年（≤24 岁）患者自杀观念和实施自杀行为（自杀倾向）的风险。任何人如果考虑将本品或其它抗抑郁药物用于儿童、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，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；在年龄 65 岁及以上的成年人中，使用抗抑郁药物使自杀倾向的风险有所降低。抑郁和某些精神障碍本身与自杀风险的增加有关，必须密切观察和合理监测所有年龄患者使用抗抑郁药物治疗开始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并与医生进行沟通。本品未被批准用于儿童患者（见【注意事项】和【儿童用药】）。

乙肝病毒携带者/患者、丙肝病毒携带者/患者、肝功能损害患者或转氨酶升高超过正常上限者禁用（参见【用法用量】和【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：阿戈美拉汀片

英文名称：Agomelatine Tablets

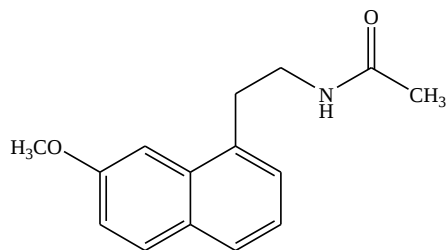
汉语拼音：Agemeilating Pian

【成份】

本品活性成份为阿戈美拉汀。

化学名称：*N*-[2-（7-甲氧基-1-萘基）乙基]乙酰胺。

化学结构式：



分子式: $C_{15}H_{17}NO_2$

分子量: 243.3

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

治疗成人抑郁症。

本品适用于成人。

【规格】

25mg。

【用法用量】

给药剂量

推荐剂量为 25mg，每日一次，睡前口服。

如果治疗两周后症状没有改善，可增加剂量至 50mg 每日一次，即每次两片，睡前服用。

增加剂量前需权衡这可能会导致转氨酶升高的风险增大。应结合个体化的患者获益/风险以决定是否增加剂量到 50mg，并严格监测肝功能。

所有患者均应在起始治疗前检查肝功能，转氨酶水平升高超过正常上限的患者不应开始治疗（参见【禁忌】和【注意事项】）。治疗期间应定期监测转氨酶水平，并在治疗 3 周、6 周（急性期治疗结束时）、12 周和 24 周（维持治疗结束时）定期复查。此后可根据临床需要进行检查（参见【注意事项】）。转氨酶水平超过正常上限时应停止治疗（参见【禁忌】和【注意事项】）。

当剂量增加时，应按照与起始治疗相同的频率再次进行肝功能检查。

治疗周期

抑郁症患者应给予足够的治疗周期（至少 6 个月），以确保症状完全消失。

从 SSRI/SNRI 抗抑郁药物转至阿戈美拉汀治疗

停用 SSRI/SNRI 抗抑郁药物的患者可能出现停药症状。为避免出现这种情况，请参考该 SSRI/SNRI 抗抑郁药物说明书有关如何停药的内容。减少 SSRI/SNRI 抗抑郁药物剂量的

同时即可立即开始阿戈美拉汀用药。

停药

停药时不需逐步递减剂量。

给药方法

口服。

本品可与食物同服或空腹服用。

特殊人群

肾功能损害：

在严重肾功能损害患者中未观察到阿戈美拉汀药代动力学参数的相应改变。在伴有中/重度肾功能损害的抑郁症患者中，阿戈美拉汀的临床使用资料有限，因此，这些患者处方阿戈美拉汀时需谨慎。

肝功能损害：

本品禁用于乙肝病毒携带者/患者、丙肝病毒携带者/患者、肝功能损害患者（参见【禁忌】【注意事项】和【临床药理】项下的药代动力学）。

【不良反应】

总体安全信息

不良反应通常为轻—中度，多发生在治疗开始的2周内。最常见不良反应为头痛、恶心和头晕。

上述不良反应多为一过性，并且不会导致治疗中止。

不良反应列表

下表给出了安慰剂对照和阳性对照临床试验中观察到的不良反应。

按如下标准列举不良反应：非常常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ ）；不常见（ $\geq 1/1,000$ 至 $<1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $<1/1,000$ ）；极其罕见（ $<1/10,000$ ）；未知（从现有资料中很难估计）。发生率未经安慰剂校正。

系统器官分类	频率	不良反应名称
精神疾病	常见	焦虑
		异常做梦*
	不常见	自杀念头或自杀行为（参见【注意事项】）
		激越及相关症状*（如易激惹和坐立不安）。
		攻击*
		梦魇*

		躁狂/轻躁狂*。这些症状也可能由基础疾病导致（参见【注意事项】）
		意识模糊状态*
	罕见	幻觉*
神经系统疾病	非常常见	头痛
	常见	头晕
		嗜睡
		失眠
	不常见	偏头痛
		感觉异常
		不宁腿综合征*
	罕见	静坐不能*
眼病	不常见	视物模糊
耳和迷路类疾病	不常见	耳鸣*
胃肠疾病	常见	恶心
		腹泻
		便秘
		腹痛
		呕吐*
肝胆系统疾病	常见	丙氨酸氨基转移酶（ALT）和/或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（在临床研究中，日剂量25mg和50mg阿戈美拉汀组的患者中分别有1.2%、2.6%的ALT和/或AST>正常上限值的3倍，而安慰剂组的发生率为0.5%）
	不常见	γ-谷氨酰转移酶（GGT）升高*（>正常上限值的3倍）
	罕见	肝炎
		碱性磷酸酶升高*（>正常上限值的3倍）
		肝衰竭*（1）
		黄疸*
皮肤和皮下组织疾病	不常见	多汗
		湿疹
		瘙痒*
		荨麻疹*
	罕见	红斑性发疹
		面部水肿和血管性水肿*
肌肉骨骼和结缔组织疾病	常见	背痛
	不常见	肌痛*
肾脏和泌尿系统疾病	罕见	尿潴留
全身性疾病及给药部位异常	常见	疲乏
检查	常见	体重增加*
	不常见	体重下降*

*对于自发报告监测到的不良事件，运用临床试验数据估算了其发生频率。

(1) 少数几例存在肝脏危险因素的患者报告了死亡或肝移植。

疑似不良反应的报告：

服用本药后，如发生本说明书之外的任何不良事件和/或不良反应，请咨询医生。

【禁忌】

对活性成份或任何辅料过敏的患者禁用。

乙肝病毒携带者/患者、丙肝病毒携带者/患者、肝功能损害患者或转氨酶升高超过正常上限者禁用（参见【用法用量】和【注意事项】）。

本品禁止与强效CYP1A2抑制剂（如氟伏沙明，环丙沙星）合用（参见【药物相互作用】）。

【注意事项】

肝功能的监测：

在上市后使用中报道了肝损伤病例，包括肝功能衰竭（少数几例存在肝脏危险因素的患者报告了死亡或肝移植）、肝酶高于正常上限值的10倍、肝炎和黄疸（参见【不良反应】）。多见于治疗开始的头几个月。肝损害的模式主要是肝细胞的损伤。在停用本品后，这些患者增高的血清转氨酶水平通常会恢复正常。

开始治疗前以及整个治疗期间，应谨慎密切监测所有患者，尤其在具有肝损伤危险因素或联合其他可能引起肝损害的药物使用时。

- 起始治疗前

有肝损伤危险因素的患者，如肥胖/超重、非酒精性脂肪肝，糖尿病患者，酒精使用障碍和/或大量酒精摄入的患者或正接受可能引起肝损害药物的患者，应在仔细权衡风险获益后处方阿戈美拉汀片。

应对所有患者进行基线肝功能检查。ALT和/或AST基线值超过正常上限的患者不应开始阿戈美拉汀片治疗（参见【禁忌】）。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 肝功能检查频率- 起始治疗前- 随后：- 约3周- 约6周（急性期治疗结束时） |
|---|

- 约12周和24周（维持治疗结束时）
- 临床需要时。
- 增加剂量时，应按照与起始治疗相同的频率再次进行肝功能检查。

对于血清转氨酶升高的患者，应在48小时内重复检查其肝功能。

- 治疗期间

如果出现下述情况时应立即停用本品：

- 出现任何提示有潜在肝损伤的症状或体征的患者（如尿色深，大便颜色浅，皮肤/巩膜黄染、右上腹痛以及新近出现的持续无法解释的疲乏）。
- 血清转氨酶升高超过正常上限值。

停用本品后应重复进行肝功能检查直至血清转氨酶水平恢复正常。

儿童和青少年患者用药：

阿戈美拉汀在18岁以下抑郁患者的疗效和安全性尚未建立，因此不推荐本品用于18岁以下抑郁症患者的治疗。在儿童和青少年进行的临床试验中，与安慰剂组相比，接受其他抗抑郁药治疗者出现自杀相关行为（自杀企图和自杀念头）、敌意（主要表现为攻击、对立行为和易怒）的发生率更高（参见【儿童用药】）。

老年用药：

阿戈美拉汀在≥75岁患者中的疗效尚未建立。因此，该年龄组患者不应使用阿戈美拉汀（见【老年用药】）。

伴有痴呆的老年患者用药：

本品用于治疗伴有痴呆的老年抑郁症患者的疗效和安全性尚未得到证实，因此本品不应用于治疗伴有痴呆的老年抑郁症患者。

双相情感障碍/躁狂/轻躁狂：

阿戈美拉汀应慎用有双相情感障碍、躁狂或轻躁狂发作史的患者。当患者出现了躁狂症状时，应该停止使用本品（参见【不良反应】）。

自杀/自杀念头：

抑郁症本身会导致自杀念头、自伤和自杀行为（自杀相关事件）的风险增加。这种风险持续存在直至患者明显缓解。由于治疗最初几周或更长的时间内可能都没有改善，此时应对患者进行密切监测直至症状缓解。通常的临床经验是在患者康复期早期自杀风险会有所升高。

发生过自杀相关事件的患者或在治疗前即有严重自杀意念的患者是出现自杀念头或企图的高风险人群，治疗期间应密切监测。一项针对成人患者精神疾病的安慰剂对照的抗抑郁药临床研究的荟萃分析结果显示，与安慰剂相比，25岁以下患者在接受抗抑郁药治疗后自杀行为的风险增高。

治疗过程中，特别是在治疗早期及改变剂量后应对患者进行严密观察，尤其是自杀风险高的患者。应当告诫患者（以及患者的看护人），如果患者出现任何症状恶化、自杀行为或念头，以及行为的异常改变，应当立即寻求医疗帮助和指导。

与CYP1A2抑制剂联合使用（参见【禁忌】和【药物相互作用】）

本品与中度CYP1A2抑制剂（如：普萘洛尔、依诺沙星）联用时会增加阿戈美拉汀的暴露量，处方时需谨慎。

乳糖不耐受患者：

本品含有乳糖。有罕见的遗传性半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

对驾驶和机械操作能力的影响：

本品对驾驶和机械操作能力影响较小。

但考虑到头晕和嗜睡是阿戈美拉汀常见的不良反应，患者应注意对驾驶和操作机械能力的可能影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育能力

对大鼠和家兔进行的生殖研究显示阿戈美拉汀对生育能力没有影响（参见【药理毒理】）。

妊娠

阿戈美拉汀在妊娠妇女中的使用，尚无临床数据或数据有限（小于300例）。动物研究未发现对妊娠，胚胎/胎儿发育，分娩或产后发育有直接或间接的伤害（参见【药理毒理】）。作为预防措施，妊娠期妇女应避免使用阿戈美拉汀。

哺乳

目前尚不清楚阿戈美拉汀/代谢产物是否分泌入人类乳汁中。现有动物药效学/毒理学数据已证实阿戈美拉汀/代谢产物可分泌至大鼠的乳汁中（参见【药理毒理】）。不能排除对新生儿/婴儿的风险。必须考虑哺乳带给婴儿的获益和治疗带给女性患者的获益后，再决定究竟是停止哺乳还是中止/放弃本品治疗。

【儿童用药】

18 岁以下儿童使用本品的安全性和有效性尚未建立，没有相关数据（参见【注意事项】）。

【老年用药】

阿戈美拉汀（25-50mg/日）在老年抑郁症患者（<75 岁）中的有效性和安全性已经建立。在≥75 岁患者中的疗效尚无记载。因此，该年龄组患者不应使用阿戈美拉汀（见【注意事项】）。不需要针对年龄调整剂量（参见【临床药理】项下的药代动力学）。

【药物相互作用】

可能影响阿戈美拉汀的药物相互作用：

阿戈美拉汀主要经细胞色素 P450 1A2 (CYP1A2) (90%)和 CYP2C9/19 (10%)代谢。与这些酶有相互作用的药物可能会降低或提高阿戈美拉汀的生物利用度。

氟伏沙明是强效 CYP1A2 和中度 CYP2C9 抑制剂，可明显抑制阿戈美拉汀的代谢，使阿戈美拉汀的暴露量增高 60 倍（范围 12~412）。因此，本品禁止与强效 CYP1A2 抑制剂（如：氟伏沙明、环丙沙星）联合使用。

本品与雌激素（中度 CYP1A2 抑制剂）合用时，阿戈美拉汀的暴露量会增高数倍。尽管 800 名同时使用雌激素的患者均未显示出特异的安全性问题，在获得进一步临床经验前，同时处方阿戈美拉汀和中度 CYP1A2 抑制剂（如：普奈洛尔、依诺沙星）时应谨慎（参见【注意事项】）。

利福平是所有参与阿戈美拉汀代谢的三种细胞色素的诱导剂，会降低阿戈美拉汀的生物利用度。

吸烟可诱导 CYP1A2，会降低阿戈美拉汀的生物利用度，尤其是重度吸烟者（>15 支/

天）（参见【临床药理】项下的药代动力学）。

阿戈美拉汀对其它药物的潜在影响：

体内研究，阿戈美拉汀对 CYP450 同工酶没有诱导作用。阿戈美拉汀对 CYP1A2 酶（体内）和其它 CYP450（体外）没有抑制作用。因此，阿戈美拉汀不会改变经 CYP450 代谢的药物的暴露量。

其它药物：

在 I 期临床试验中，未发现阿戈美拉汀在目标人群中与其它可能联合使用的药物有药动或药效方面相互作用的证据，这些药物包括：苯二氮卓类药，锂盐，帕罗西汀，氟康唑和茶碱。

酒精：

本品不可与酒精同时使用。

电抽搐治疗（ECT）：

尚无 ECT 和阿戈美拉汀同时使用的治疗经验。动物试验中也未显示阿戈美拉汀有致惊厥特性（参见【药理毒理】）。因此认为同时使用阿戈美拉汀和电抽搐治疗不会加强效果。

儿童和青少年：

仅对成人进行了药物相互作用的研究。

【药物过量】

症状

服用阿戈美拉汀过量的经验有限。过量服用本品报告有上腹疼痛、嗜睡、疲劳、激越、焦虑、紧张、头晕、紫绀和不适。

曾有人服用了 2450mg 的阿戈美拉汀，后其自行恢复，未见心血管和生物学异常。

治疗

尚无阿戈美拉汀的特效解毒剂。阿戈美拉汀过量的处理应当包括对症治疗和常规监测。建议在专业机构进行医疗随访。

【临床药理】

药代动力学

吸收和生物利用度:

阿戈美拉汀口服后吸收快速且良好($\geq 80\%$)。绝对生物利用度低(口服治疗剂量 $< 5\%$)，个体间差异较大。与男性个体相比，女性的生物利用度较高。口服避孕药会增加药物的生物利用度，而吸烟会使生物利用度降低。服药后 1~2 小时内达到血浆峰浓度。

在治疗剂量范围内，阿戈美拉汀的系统暴露随剂量升高而成比例地增加。高剂量时，首过效应达到饱和。

进食(标准饮食或高脂饮食)不影响阿戈美拉汀的生物利用度或吸收率。高脂饮食会增加个体差异。

分布:

稳态分布容积约为 35L，血浆蛋白结合率为 95%，与药物血浆浓度无关，不受个体年龄或者肾脏功能的影响。但肝功能损害患者游离药物浓度可升高一倍。

生物转化:

阿戈美拉汀口服后主要经肝脏 CYP1A2 同工酶迅速代谢，CYP2C9 和 CYP2C19 同工酶也参与阿戈美拉汀的代谢，但作用较小。

主要代谢产物羟化阿戈美拉汀和去甲基阿戈美拉汀均无活性且在体内迅速结合，并经尿液排出。

消除:

阿戈美拉汀消除速率快，平均的血浆消除半衰期为 1~2 小时，清除率较高(约为 1100 mL/min)，主要以代谢产物的形式经尿液排泄(80%)，其中原型药物成分可忽略不计。

重复给药不会改变药物的药代动力学过程。

肾脏损害:

在严重肾脏损伤患者中，药代动力学参数未发生相关改变($n=8$, 25mg 单剂量)。但是，由于中度或重度肾功能损害患者使用阿戈美拉汀的临床资料有限，因此给该类患者处方时需谨慎。(参见【用法用量】)。

肝功能损害:

在一项专门针对伴有慢性轻度(Child-Pugh type A)或中度(Child-Pugh type B)肝损害的肝硬化患者的研究中，与相匹配(年龄、体重、吸烟习惯)的无肝损害的志愿者相比，轻、

中度肝损害患者服用 25mg 阿戈美拉汀的暴露量显著升高（分别升高 70 倍和 140 倍）（参见【用法用量】、【禁忌】和【注意事项】）。

老年人群：

在一项老年患者（≥65 岁）中进行药代动力学研究中，已证实在 25 mg 剂量下，同 < 75 岁患者相比，≥75 岁患者的平均 AUC 和平均 C_{max} 分别约增高 4 倍和 13 倍。接受 50 mg 剂量治疗的患者数量太少以至于无法得出任何结论。在老年患者中无需进行剂量调整。

种族：

基于现有人体药代动力学研究资料，阿戈美拉汀在亚洲人和白种人的药代动力学没有明显的差异，因此亚洲患者在临床用药过程中不需要进行剂量调整。

【药理毒理】

药理作用

药物治疗分类：精神兴奋剂，其他抗抑郁药，ATC-码：N06AX22

阿戈美拉汀是褪黑素受体激动剂(MT₁ 和 MT₂ 受体)和 5-HT_{2C} 受体拮抗剂。动物研究结果显示，阿戈美拉汀能校正昼夜节律紊乱动物模型的昼夜节律，使节律得以重建。阿戈美拉汀在多种抑郁症动物模型中显示出抗抑郁作用。

阿戈美拉汀能特异性地增加前额皮质去甲肾上腺素和多巴胺的释放，而对细胞外五羟色胺水平没有影响。受体结合试验结果显示，阿戈美拉汀对单胺再摄取无明显影响，对α、β肾上腺素受体、组胺受体、胆碱受体、多巴胺受体以及苯二氮卓类受体无明显亲和力。

人体研究中，阿戈美拉汀对睡眠具有正向的时相调整作用，诱导睡眠时相提前，降低体温，引发类褪黑素作用。

毒理研究：

遗传毒性

阿戈美拉汀 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、人外周血淋巴细胞遗传学试验、程序外 DNA 合成（UDS）试验、微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

阿戈美拉汀在经口给药剂量低于 240mg/kg 时对雌性和雄性大鼠的生育力未见影响（NOAEL），在此剂量下动物暴露量比人用剂量 25mg 时暴露量高 300 倍。胚胎胎仔发育毒性试验中，大鼠中阿戈美拉汀剂量高至 640mg/kg 时未见胚胎毒性和致畸性；家兔剂量高至 450mg/kg 时未见胚胎毒性和致畸性；上述剂量母体暴露量大约分别是人用剂量 25mg 时

暴露量的 720 和 300 倍。大鼠围产期毒性试验中，在母体暴露量为人用剂量 25mg 时暴露量的 280 倍时，未见明显异常。

致癌性

大鼠与小鼠分别经口给予本品 40、120、360mg/kg 或 125、500、2000mg/kg，连续 104 周，按暴露量计算分别相当于人用剂量 25mg 时暴露量的 7.5、22、110 倍或 5、10、47.5 倍。大鼠中，剂量≥120 mg/kg 的雄性动物肝腺瘤发生率增加，360mg/kg 剂量组雄性动物肝癌发生率增加；小鼠中，500、2000 mg/kg 剂量组肝腺瘤发生率增加，2000mg/kg 剂量下雌雄动物的肝癌的发生率增加。

其他

未见阿戈美拉汀对幼年动物的行为表现，视觉和生殖功能的影响。观察到与药理作用相关的轻度非剂量依赖型体重下降，同时观察到对雄性生殖道有微小影响，但对生殖能力没有损害。

【贮藏】

密封保存。

【包装】

铝塑包装，7 片/板×1 板/盒；14 片/板×1 板/盒；14 片/板×2 板/盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBH10562022

【批准文号】

国药准字 H20143375

【上市许可持有人】

名 称：江苏豪森药业集团有限公司

注册地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

企业名称：江苏豪森药业集团有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

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>

80906B03