

核准日期：2006 年 11 月 01 日
修改日期：2014 年 09 月 13 日
修改日期：2018 年 08 月 22 日

修改日期：2014 年 02 月 08 日
修改日期：2017 年 04 月 10 日

米氮平片说明书

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

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，抗抑郁药增加了儿童、青少年和青年（<24 岁）患者自杀的想法和实施自杀行为（自杀倾向）的风险。任何人如果考虑将本品或其它抗抑郁药用于儿童、青少年或青年（<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，使用抗抑郁药后，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，必须密切观察所有年龄患者使用抗抑郁药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]）。

【药品名称】

通用名称：米氮平片

商品名称：米尔宁

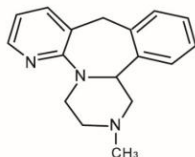
英文名称：Mirtazapine Tablets

汉语拼音：Midanping Pian

【成份】 本品主要成份为米氮平。

化学名称：1,2,3,4,10,14b-六氢-2-甲基吡嗪基[2,1-a]吡啶并[2,3-c][2]苯并氮杂草

化学结构式：



分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

【性状】 本品为蓝色薄膜衣片，除去薄膜衣后显白色或类白色。

【适应症】 用于治疗抑郁症。

【规格】 30mg。

【用法用量】

口服给药。应随水吞服，不应嚼碎。

成人：

有效剂量通常为每日 15~45mg。治疗起始剂量为 15mg 或 30mg。通常在用
药一至二周后起效。当服用药物适量时，二至四周内应有疗效。若效果不够明显，
可将剂量增加直至最大剂量。若剂量增加二至四周后仍无作用，应停止使用本品。

肾功能损害患者：

中重度肾功能损害（肌酐清除率 $<40\text{ml}/\text{min}$ ）患者对米氮平的清除率下降。
中重度肾功能损害患者使用本品时应谨慎选择剂量（见【注意事项】）。

肝功能损害患者：

肝功能损害患者对米氮平的清除率下降。肝功能损害患者使用本品时应谨慎
选择剂量。由于尚未在重度肝功能损害患者中开展研究，此类人群使用本品时更
应特别小心（见【注意事项】）。

米氮平的清除半衰期为 20~40 小时，因此本品适于每日服用一次（最好在
临睡前服用）。本品也可分次服用（如早晚各一次，夜间应服用较高剂量）。

患者应连续服药，充分治疗至少 6 个月，以维持疗效。

建议逐渐停药，以防止撤药症状发生（见【注意事项】）。

【不良反应】

由于抑郁症患者常会表现出一些由疾病本身引起的症状，因此有时较难区分
哪些症状是因疾病本身所致，哪些症状是因米氮平治疗所致。

在米氮平片随机、安慰剂对照临床试验中，报道最常见的发生率超过 5%的
不良反应包括：嗜睡、镇静、口干、体重增加、食欲增加、头晕和疲乏。此外，
根据在美国进行的对照临床试验结果，最常见的与米氮平使用有关（发生率为
5%或以上）并且不同于安慰剂组患者发生率（米氮平治疗的发生率至少是安慰
剂治疗的两倍）的不良事件有：嗜睡、食欲增加、体重增加和头晕。

所有在患者（包括非抑郁症患者）中进行的随机、安慰剂对照试验均对米氮
平的不良反应进行了评价。荟萃分析（meta）包含了 20 个临床试验，计划的治
疗持续期最长达 12 周，有 1501 名患者（134 人年）接受最高 60mg/天剂量米氮
平的治疗，并有 850 名患者（79 人年）接受安慰剂治疗。排除这些试验的扩展
期以保持与安慰剂治疗的可比性。

表 1 为不良反应的分类发生率，在临床试验中，与安慰剂组比较，米氮平片
治疗组中的不良反应率较高，且有统计学意义，并加入了自发报告的不良反应。
自发报告中不良反应的频率是根据这些事件在临床试验中的报告率而定。在米氮
平随机、安慰剂对照试验中未观察到的，而自发报告的不良反应频率归类为“频

率不详”。

表 1 米氮平片的不良反应

系统器官分类	十分常见 ($\geq 1/10$)	常见 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)	偶见 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)	罕见 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)	频率不详
血液和淋巴系统异常					<ul style="list-style-type: none"> ■ 骨髓抑制（粒细胞减少、粒细胞缺乏、再生障碍性贫血以及血小板减少症） ■ 嗜酸性粒细胞增多症
内分泌紊乱					<ul style="list-style-type: none"> ■ 抗利尿激素分泌失调
代谢和营养异常	<ul style="list-style-type: none"> ■ 体重增加¹ ■ 食欲增加¹ 				<ul style="list-style-type: none"> ■ 低钠血症
精神障碍		<ul style="list-style-type: none"> ■ 梦异常 ■ 意识混乱 ■ 焦虑^{2, 5} ■ 失眠^{3, 5} 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 梦魇² ■ 躁狂症 ■ 激越² ■ 幻觉 ■ 精神运动性坐立不安（包括静坐不能、运动机能亢进） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 攻击性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自杀意念⁶ ■ 自杀行为⁶
神经系统障碍	<ul style="list-style-type: none"> ■ 嗜睡^{1, 4} ■ 镇静^{1, 4} ■ 头痛² 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 昏睡¹ ■ 头晕 ■ 震颤 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 感觉异常² ■ 不宁腿症状 ■ 晕厥 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肌阵挛 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 惊厥（发作） ■ 5-羟色胺综合征 ■ 口腔感觉异常 ■ 构音障碍
血管紊乱		<ul style="list-style-type: none"> ■ 体位性低血压 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 低血压² 		
胃肠紊乱	<ul style="list-style-type: none"> ■ 口干 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 恶心³ ■ 腹泻² 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 口腔感觉减退 		<ul style="list-style-type: none"> ■ 口唇水肿 ■ 流涎增加

系统器官分类	十分常见 (≥1/10)	常见 (≥1/100~ <1/10)	偶见 (≥1/1,000~ <1/100)	罕见 (≥1/10,000~< 1/1,000)	频率不详
		<ul style="list-style-type: none"> ■ 呕吐² 			
		<ul style="list-style-type: none"> ■ 便秘¹ 			
肝胆系异常				<ul style="list-style-type: none"> ■ 血清转氨酶活性增加 	
皮肤和皮下组织异常		<ul style="list-style-type: none"> ■ 药疹² 			<ul style="list-style-type: none"> ■ Stevens-Johnson 综合征 ■ 大疱性皮炎 ■ 多形性红斑 ■ 中毒性表皮坏死
肌肉骨骼和结缔组织异常		<ul style="list-style-type: none"> ■ 关节痛 ■ 肌痛 ■ 背痛¹ 			<ul style="list-style-type: none"> ■ 横纹肌溶解⁷
肾脏和泌尿系统异常					<ul style="list-style-type: none"> ■ 尿潴留
全身和给药部位症状		<ul style="list-style-type: none"> ■ 外周水肿¹ ■ 疲乏 			<ul style="list-style-type: none"> ■ 梦游症 ■ 全身水肿 ■ 局部水肿
调研					<ul style="list-style-type: none"> ■ 肌酸激酶增高

¹ 临床试验中这些事件在米氮平治疗期间比安慰剂发生频率高，具有统计学意义。

² 临床试验中这些事件在安慰剂治疗期间比米氮平发生频率高，但没有统计学意义。

³ 临床试验中这些事件在安慰剂治疗期间比米氮平的发生频率高，具有统计学意义。

⁴ 注意：剂量降低一般不会导致嗜睡/镇静的减少，但有损抗抑郁药的疗效。

⁵ 通常接受抗抑郁药治疗时，可出现或加重焦虑和失眠（可能是抑郁的症状）。米氮平治疗时有出现或加重焦虑和失眠症状的报告。

⁶ 在米氮平治疗过程中或治疗中断后早期有出现自杀意图和自杀行为的病例报告（见【注意事项】）。

⁷ 横纹肌溶解的病例报告与 5-羟色胺综合征和多种药物过量相关，不能确定后者与米氮平相关。

在临床试验的实验室评价中，观察到转氨酶和γ-谷氨酰转移酶的短暂升高（但是相关不良事件报告显示，与安慰剂相比无统计学差异）。

儿童人群

在儿童中进行的临床试验中经常观察到下列不良事件：体重增加、荨麻疹以及高甘油三酯血症。

在美国进行的每天服用剂量为 5~60mg 的米氮平片的短期安慰剂对照试验中，发生率 $\geq 1\%$ 且高于安慰剂组的不良事件见表 2。

表 2 美国短期对照试验中发生率 $\geq 1\%$ 的临床体验^a

身体系统 不良临床反应	米氮平片 (n=453)	安慰剂 (n=361)
全身		
虚弱	8%	5%
流感症状	5%	3%
背痛	2%	1%
消化系统		
口干	25%	15%
食欲增加	17%	2%
便秘	13%	7%
代谢和营养异常		
体重增加	12%	2%
外周水肿	2%	1%
水肿	1%	0%
肌肉骨骼系统		
肌痛	2%	1%
神经系统		
嗜睡	54%	18%
头晕	7%	3%
梦异常	4%	1%
思维异常	3%	1%
震颤	2%	1%
意识混乱	2%	0%
呼吸系统		
呼吸困难	1%	0%
泌尿生殖系统		
尿频	2%	1%

- ^a 包括至少1%的米氮平片治疗患者报告的事件，但下列事件除外，其在安慰剂组的发生率高于或等于米氮平片组：头痛、感染、疼痛、胸痛、心悸、心动过速、体位性低血压、恶心、消化不良、腹泻、胃肠胀气、失眠、神经质、性欲下降、肌张力过高、咽炎、鼻炎、流汗、弱视、耳鸣、味觉倒错。

在美国进行的短期安慰剂对照试验结果

• 导致中断治疗的不良反应

在美国进行的为期6周的临床对照试验中，453名服用米氮平片的患者中约有16%的患者因不良事件中中断治疗，361名安慰剂治疗患者中约有7%的患者因不良反应而中断治疗。最常见（≥1%）的与中断治疗有关的且被认为与药物相关的不良事件（即造成的患者脱落率至少是安慰剂组两倍的事件）包括：

在美国进行的为期6周的米氮平片试验中，导致中断治疗的常见不良事件		
不良事件	因不良事件中中断治疗的患者百分数	
	米氮平片 (n=453)	安慰剂 (n=361)
嗜睡	10.4%	2.2%
恶心	1.5%	0%

• 心电图（ECG）变化

分析了在6周安慰剂对照试验中338名接受米氮平治疗患者和261名接受安慰剂治疗患者的心电图。米氮平治疗患者未观察到QTc ≥ 500 msec者，米氮平治疗组患者的QTc平均改变为+1.6msec，安慰剂治疗组患者的QTc平均改变为-3.1msec。米氮平组患者的心率平均增加3.4次/分钟，安慰剂用药患者心率平均增加0.8次/分钟。这些变化的临床意义不详。

在一项54名健康受试者参加的随机、安慰剂、莫西沙星阳性对照的临床试验中使用暴露反应分析评估了米氮平对QTc间期的影响。试验显示米氮平浓度和QTc间期延长之间呈正相关，然而米氮平45mg剂量（治疗剂量）和75mg剂量（超治疗剂量）均未对QTc间期有临床意义的影响。

米氮平上市前评价中观察到的其他不良事件：

在上市前临床试验中，共有2796名患者多次服用了米氮平片，且治疗情况以及治疗持续时间变化很大，包括开放和双盲试验、无对照和对照试验、住院患者和门诊患者试验、固定剂量和剂量调整试验。临床研究者采用自己选择的术语报告与此治疗有关的不良事件。因此，如果不首先将相似类型的不良事件归纳入数量更少的标准化事件类别中，将不可能对出现不良事件个体所占的比例提供有意义的评估。

在下文中，采用标准不良反应词汇库标准编码（COSTART）术语对不良事件进行分类，其发生率代表了2796名患者在治疗期间发生至少一次不良事件比

例。需要强调的是，尽管报告的事件是在米氮平治疗期间发生，但未必是米氮平造成的。不良事件发生率：常见为 $\geq 1\%$ ，偶见为 $1\% \sim 1\%$ ，罕见为 $< 1\%$ 。

以下为上述表格中未列出的不良事件。具有临床重要性的事件还在【注意事项】中描述。

全身：*常见*：不适、腹痛、急腹症；*偶见*：寒战、发热、面部水肿、溃疡、光敏反应、颈强直、颈部疼痛、腹胀；*罕见*：蜂窝组织炎、胸痛（胸骨下）。

心血管系统：*常见*：高血压、血管舒张；*偶见*：心绞痛、心肌梗死、心动过缓、室性期外收缩、晕厥、偏头痛、低血压；*罕见*：房性心律失常、二联律、血管性头痛、肺栓塞、脑缺血、心脏扩大、静脉炎、左心功能衰竭。

消化系统：*常见*：呕吐、厌食；*偶见*：嗝气、舌炎、胆囊炎、恶心和呕吐、牙龈出血、口腔炎、结肠炎、肝功能检查异常；*罕见*：舌变色、溃疡性口腔炎、唾液腺肥大、流涎增加、肠梗阻、胰腺炎、口疮性口腔炎、肝硬化、胃炎、胃肠炎、口腔念珠菌病、舌肿胀。

内分泌系统：*罕见*：甲状腺肿、甲状腺功能减退。

血液和淋巴系统：*罕见*：淋巴结病、白细胞减少症、瘀点、贫血、血小板减少症、淋巴细胞增多症、全血细胞减少症。

代谢和营养异常：*常见*：口渴；*偶见*：脱水、体重减轻；*罕见*：痛风、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、伤口愈合异常、酸性磷酸酶升高、转氨酶（ALT）升高、糖尿病、低钠血症。

肌肉骨骼系统：*常见*：肌无力、关节痛；*偶见*：关节炎、腱鞘炎；*罕见*：病理性骨折、骨质疏松性骨折、骨痛、肌炎、肌腱断裂、关节病、滑囊炎。

神经系统：*常见*：感觉减退、情感淡漠、抑郁、运动功能减退、眩晕、颤搐、激越、焦虑、健忘、运动机能亢进、感觉异常；*偶见*：共济失调、谵妄、错觉、人格解体、运动障碍、锥体外系综合征、性欲增强、协调能力异常、构音障碍、幻觉、躁狂反应、神经官能症、肌张力障碍、敌对行为、反射增强、情绪不稳定、欣快感、偏执狂样反应；*罕见*：失语症、眼球震颤、静坐不能（精神运动性坐立不安）、木僵、痴呆、复视、药物依赖、麻痹、癫痫大发作、肌张力减退、肌阵挛、精神病性抑郁症、停药综合征、5-羟色胺综合征。

呼吸系统：*常见*：咳嗽增多、鼻窦炎；*偶见*：鼻衄、支气管炎、哮喘、肺炎；*罕见*：窒息、喉炎、气胸、呃逆。

皮肤：*常见*：瘙痒、皮疹；*偶见*：痤疮、剥脱性皮炎、皮肤干、单纯疱疹、脱发；*罕见*：荨麻疹、带状疱疹、皮肤增生、脂溢性皮炎、皮肤溃疡。

特殊感觉：*偶见*：眼痛、调节异常、结膜炎、耳聋、角膜结膜炎、流泪障碍、青光眼、听觉过敏、耳痛；*罕见*：睑炎、部分暂时性耳聋、中耳炎、味觉丧失、嗅觉倒错。

泌尿生殖系统：*常见*：泌尿道感染；*偶见*：肾结石、膀胱炎、排尿困难、尿失禁、尿潴留、阴道炎、血尿、乳房疼痛、闭经、痛经、白带、阳痿；*罕见*：多尿、尿道炎、子宫不规则出血、月经过多、异常射精、乳房充血、乳房增大、尿急。

米氮平上市后评价中观察到的其他不良事件：

报告自上市以来的不良事件，这些事件在时间上与米氮平治疗有关（不一定有因果关系），包括尖端扭转型室性心动过速病例，并且有的病例存在合并用药的情况。

已有严重皮肤反应的病例报告，包括 Stevens-Johnson 综合征、大疱性皮炎、多形红斑和中毒性表皮坏死。

【禁忌】

超敏：

对米氮平或本品任何辅料成份有超敏反应者禁用。

单胺氧化酶抑制剂：

禁止将拟用于治疗精神疾病的单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）与米氮平合并使用或者在停用米氮平14天内的使用，因发生5-羟色胺综合征的风险升高。在拟用于治疗精神疾病的MAOIs停药后14天内同样禁用米氮平（见【注意事项】）。

禁止正在接受MAOIs如利奈唑胺或静脉应用亚甲蓝治疗的患者使用米氮平，因为发生5-羟色胺综合征的风险升高（见【注意事项】）。

【注意事项】

警告：

临床症状的恶化和自杀风险

患有抑郁症的成年和儿童患者，无论是否服用抗抑郁药，他们的抑郁症都有可能恶化，并有可能出现自杀意念和自杀行为以及行为异常变化，这种风险一直会持续到病情发生明显缓解时为止。已知抑郁和某些精神障碍与自杀风险有关，并且这些精神障碍本身为自杀的最强的预兆。然而，长期以来一直有这些的担忧：在某些患者治疗早期，抗抑郁药可能对诱导抑郁症状恶化，以及产生自杀意念和行为中起着作用。抗抑郁药（SSRIs（5-羟色胺再摄取抑制剂）和其他）短期安慰剂对照研究汇总分析显示，在患有抑郁症和其它精神障碍的儿童、青少年和青年（18-24岁）中，与安慰剂相比，抗抑郁药增加了产生自杀意念和行为的风险。但短期的临床试验没有显示，在年龄大于24岁的成年人中，与安慰剂相比，使用抗抑郁药会增加自杀意念和行为的风险；在65岁及以上的成年人中，使用抗抑郁药后，自杀意念和行为的风险有所降低。

在患有抑郁症、强迫症或其它精神障碍的儿童和青少年中进行的安慰剂对照试验（共计24项短期临床试验，9种抗抑郁药，超过4400例患者）和在患有抑郁症或其它精神障碍的成年患者中进行的安慰剂对照试验（共计295项短期临床试验[中位持续时间为2个月]，11种抗抑郁药，超过77000例患者），各种药物引起的自杀意念和行为的风险有很大的差异，但是大部分的药物研究显现出较年轻患者自杀意念和行为风险增加的趋势。在各个不同的适应症中，自杀意念和行为的绝对风险不同，在抑郁症中的绝对风险最高。虽然在各个适应症中的绝对风险有所不同（药物和安慰剂相比），但是，在不同适应症的年龄层中的风险相对稳定。下表3提供了风险差异（每1000名患者中药物和安慰剂治疗产生的自杀意念和行为风险差异的例数）。

表 3	
年龄范围	每1000名患者中药物和安慰剂治疗产生的自杀意念和行为风险差异的例数
	药物与安慰剂相比增加的例数
<18	增加14例
18-24	增加5例
	药物与安慰剂相比减少的例数
25-64	减少1例
≥65	减少6例

在儿童临床试验中没有自杀事件发生。在成人临床试验中有自杀事件的发生，但是发生的数量不足以对药物在自杀中的影响做出结论。

自杀意念和行为的风险在长期用药过程中（如几个月后）是否会延续尚不可知。但是，从在成年抑郁症患者中进行的安慰剂对照的维持治疗临床试验的证据充分显示，使用抗抑郁药可以延缓抑郁症的复发。

无论治疗哪种适应症，对接受抗抑郁药治疗的所有患者，都应密切观察和监测其临床症状恶化、自杀意念和行为以及行为异常变化的情况。尤其在药物最初治疗的数月内，及增加或减少剂量的时候。

用抗抑郁药治疗患有抑郁症、其它精神病性或非精神病性障碍的成年和儿童患者时，可以出现下列症状：焦虑、激越、惊恐发作、失眠、易激惹、敌意、攻击性、冲动、静坐不能（精神运动性不安）以及轻躁狂和躁狂。虽然尚未建立这些症状的出现与抑郁症的恶化和/或自杀意念和行为的产生之间的因果关系，但注意到了这些症状的出现可能是产生自杀意念和行为的先兆。

当患者的抑郁症状持续恶化，出现自杀意念和行为，或出现可能是抑郁症状恶化或自杀意念和行为的先兆症状时，应当仔细考虑包括中止药物治疗在内的治疗方案调整。如果这些症状是严重的、突发的、或与患者当前症状不符合时更应如此。

如果决定中止治疗，剂量应当尽快递减，但需意识到突然停药可能会引起某些症状（参见[注意事项]和[用法用量]）。

用抗抑郁药治疗患有抑郁症或其它精神病性或非精神病性障碍的患者时，应当提醒家属以及看护者有必要监察患者是否出现激越、易激惹、行为异常变化、其它以上提及的症状以及出现自杀意念和行为的情况，一旦出现，立即向医疗卫生专业人士汇报这些症状。家属以及看护者应当每天对患者进行以上监察。使用米氮平时，处方应当从最小量开始，并配合良好的患者管理，以减少过量用药的危险。

双相情感障碍患者的筛查

抑郁发作可能是双相情感障碍的初期表现。一般认为（虽然未通过对照试验明确），单用抗抑郁药治疗这类发作可能增加具有双相情感障碍风险患者的混合型/躁狂发作的可能性。尚不明确以上提及的症状是否意味着可能出现这种转变。

然而，在用抗抑郁药开始治疗之前，应当对有抑郁症状的患者进行充分的筛查，以确定他们是否具有双相情感障碍的风险；该筛查应当包括自杀家族史和双相情感障碍和抑郁症家族史在内的详细的精神病史。米氮平尚未批准用于治疗双相情感障碍。

5-羟色胺综合征

类似其它5-羟色胺能药物，使用米氮平治疗时，可能发生5-羟色胺综合征（一种有潜在生命威胁的情况），尤其是在与其它可能作用于5-羟色胺递质系统的药物合用时（如：曲坦、SSRIs、SNRIs(去甲肾上腺素再摄取抑制剂)、锂盐、西布曲明、安非他明、圣约翰草[金丝桃属植物提取物]、芬太尼及其类似物、曲马多、美沙芬、他喷他多、哌替啶、美沙酮、喷他佐辛、三环类抗抑郁药、色氨酸和丁螺环酮），与损害5-羟色胺代谢的药物合用时（如：MAOIs的亚甲蓝），与5-羟色胺前体物质合用时（如：色氨酸补充剂），与抗精神病药物或与其他多巴胺拮抗剂合用时。

5-羟色胺综合征可能包括精神状态的改变（如：激越、幻觉、谵妄、昏迷）、自主神经不稳定（如：心动过速、血压不稳、体温过高、发汗、潮红和头晕）、神经肌肉系统失调（如：震颤、强直、肌阵挛、反射亢进、动作失调）、癫痫发作和胃肠道症状（如：恶心、呕吐、腹泻）。最严重的5-羟色胺综合征与抗精神病药物恶性综合征的表现相似，包括体温过高、肌肉强直、自主神经不稳定可能伴有生命体征的快速波动，以及精神状态的改变。（见 [药物相互作用]）。

禁止米氮平与MAOIs合用。正在接受利奈唑胺或静脉用亚甲蓝等 MAOIs治疗的患者也不应使用米氮平。所有报告中亚甲蓝的给药途径均为1 mg/kg 至 8 mg/kg 剂量范围内的静脉给药。没有报告采用其他途径（例如口服片剂或局部组织注射）或较低剂量给予亚甲蓝。在某些情况下，正在服用米氮平的患者可能必须接受利奈唑胺或静脉用亚甲蓝等 MAOIs治疗。在开始 MAOIs治疗之前应先停用米氮平（见[禁忌]）。

如果临床上有合理需要，要合并使用米氮平和某种SSRI、SNRI或其他5-羟色胺能药物（如：曲普坦类药、三环类抗抑郁药、芬太尼、锂盐、曲马多、丁螺环酮、色氨酸和圣约翰草），建议密切观察患者情况，尤其在治疗初期和增加剂量时（见[药物相互作用]）。

不推荐合并使用米氮平和5-羟色胺前体物质（如：色氨酸补充剂）。

当上述事件发生时，必须立即停用米氮平及任何合并使用的5-羟色胺能药物，并开始对症支持治疗。

闭角型青光眼

对于解剖结构中房角狭窄的、未进行明确的虹膜切除术的患者，使用多种抗抑郁药(包括米氮平)后出现的瞳孔扩大可能会引起房角关闭所致的青光眼发作。

骨髓抑制、粒细胞缺乏症：

米氮平治疗过程中已有骨髓抑制的报道，其表现通常为粒细胞减少或粒细胞缺乏症。在米氮平临床试验中罕见可逆性的粒细胞缺乏症。在上市前临床试验中，2796名接受米氮平治疗的患者有2人出现粒细胞缺乏症[中性粒细胞绝对计数（ANC） $<500/\text{mm}^3$ 并伴有体征和症状，例如发热、感染等]，其中一人为 Sjögren

综合征，还有一名患者出现了重度的中性粒细胞减少症（ANC < 500/mm³ 无相关症状）。这三名患者分别在治疗的第 61 天、第 9 天和第 14 天发生重度中性粒细胞减少，均在停用米氮平后恢复。基于这三个病例得出重度中性粒细胞减少（伴有或不伴有相关感染）的发生率约为 1.1/1000，95%置信区间非常宽，即 2.2/10,000~3.1/1000。如果患者出现咽喉痛、发热、口腔炎或其他感染迹象，并伴有白细胞（WBC）计数降低，应中断米氮平治疗并对患者进行密切监测。

上市后使用米氮平出现粒细胞缺乏症的报道很少，大多数是可逆性的，但是有几例是致命的。致命个例中，大部分患者年龄为 65 岁以上。因此医生在治疗过程中应注意，一旦发现患者有发热、喉痛、口炎或其他感染症状应立即停止用药并作血细胞计数检查。

一般注意事项：

中断治疗的症状：

已有中断（特别是突然中断）米氮平片后即出现不良反应的报告，包括但不限于以下反应：头晕、梦异常、感觉紊乱（包括感觉异常和电休克感）、激动、焦虑、疲劳、意识错乱、头痛、震颤、恶心、呕吐、出汗或其它可能具有临床意义的症状。报告的大多数病例为轻度并呈自限性。尽管如此，以上这些被当作不良反应报告，但应明确这些症状可能与基础疾病有关。

鉴于存在出现中断治疗症状的风险，目前正服用米氮平的患者不能突然中断治疗。当出于医学考虑需中断米氮平治疗时，推荐逐步减量而非骤然停用。

静坐不能/精神运动性坐立不安：

抗抑郁药的使用与静坐不能的发生相关，表现为主观不悦或烦恼不安，需要经常走动，并伴有不能静坐或静止站立，最可能发生于治疗的最初几周内。调高剂量对于发生这些症状的患者是有害的。

低钠血症：

因使用米氮平出现低钠血症的报告非常罕见。对于存在相应风险的患者，比如老年患者或合并使用已知可致低钠血症的其它药物的患者，应谨慎用药。

嗜睡：

在美国进行的对照试验中，有 54%接受米氮平治疗的患者出现嗜睡，安慰剂组为 18%，阿米替林组为 60%。这些试验中，嗜睡造成 10.4%接受米氮平治疗的患者中断治疗，安慰剂组为 2.2%。尚不清楚是否会对米氮平的嗜睡作用产生耐受。由于米氮平可能会显著损害行为能力，患者在从事需要警觉性的活动时应谨慎，直到他们能评估药物对自身精神运动能力所产生的影响。

头晕：

在美国进行的对照试验中，7%接受米氮平治疗的患者报告头晕，安慰剂组为 3%，阿米替林组为 14%。尚不清楚是否会对米氮平使用有关的头晕产生耐受。

食欲/体重增加：

在美国进行的对照试验中，17%接受米氮平治疗的患者报告食欲增加，安慰剂组为 2%，阿米替林组为 6%。在这些相同的试验中，7.5%米氮平治疗的患者体重增加 ≥ 7%，安慰剂组为 0%，阿米替林组为 5.9%。在美国进行的上市前临

床试验，包括许多长期、开放标签治疗的患者，有 8%接受米氮平治疗的患者因体重增加而停药。在一项为期 8 周的儿童和青少年临床试验中，每日给药剂量为 15~45mg，49%接受米氮平治疗的患者体重增加至少 7%，安慰剂治疗患者为 5.7%。

胆固醇/甘油三酯：

在美国进行的对照试验中，15%接受米氮平治疗的患者观察到非空腹胆固醇比正常值上限升高 $\geq 20\%$ ，安慰剂组为 7%，阿米替林组为 8%。在这些相同的试验中，6%接受米氮平治疗的患者非空腹甘油三酯升高至 ≥ 500 mg/dL，安慰剂组为 3%，阿米替林组为 3%。

转氨酶升高：

在美国进行的短期对照试验，2.0%接受米氮平治疗的患者（8/424）观察到临床显著的转氨酶（ALT）升高（ ≥ 3 倍正常范围上限），安慰剂治疗患者为 0.3%（1/328），阿米替林治疗患者为 2.0%（3/181）。这些 ALT 升高的患者中大多数没有出现与肝功能受损有关的体征或症状。一些患者因 ALT 升高而停药，另一些患者尽管继续米氮平治疗，但肝酶水平恢复正常。肝功能受损患者应慎用米氮平。

黄疸：

一旦出现黄疸，应停止用药。

诱发躁狂/轻度躁狂：

在美国进行的研究中，约有 0.2%接受米氮平治疗的患者（3/1299 患者）出现躁狂/轻度躁狂。虽然躁狂/轻度躁狂的发生率在米氮平治疗期间非常低，但有躁狂/轻度躁狂病史的患者应慎用。

癫痫发作：

在上市前临床试验中，2796 名接受米氮平治疗的美国和非美国患者中只报告了 1 例癫痫发作。但是，尚未对有癫痫发作病史的患者进行对照试验。因此这些患者使用米氮平时应谨慎。

在有伴随疾病患者中的使用：

在有伴随全身疾病的患者中使用米氮平的临床经验有限。因此，对伴随影响代谢或血液动力学应答的疾病或状况的患者，开具米氮平处方应谨慎。

对近期有心肌梗死或其他显著心脏疾病病史的患者未进行米氮平的系统评价或未使用米氮平至可评估的剂量。在健康志愿者中进行的早期临床药理学试验中，米氮平用药伴有显著的体位性低血压。在抑郁症患者的临床试验中少见体位性低血压。对已知在低血压情况下症状可能恶化的心血管或脑血管疾病患者（心肌梗死、心绞痛或缺血性脑卒中发作病史），以及易出现低血压状况的患者（脱水、血容量减少以及降血压药物治疗），应慎用米氮平。

中度[肾小球滤过率（GFR） $= 11 \sim 39$ ml/min/1.73m²]和重度[GFR < 10 ml/min/1.73 m²]肾功能损害患者的米氮平清除率降低，肝功能损害患者也是如此。这些患者应慎用米氮平（见【用法用量】）。

需要监护的情况：

对以下病症患者，应注意用药剂量并定期作仔细检查：

- 癫痫和器质性脑综合征，尽管临床经验表明与其他抗抑郁药一样，服用米氮平时极少有癫痫发作，但是对于有发作史的患者使用米氮平应慎重。当患者出现癫痫或者癫痫发作频率增加应该停止使用。
- 肝功能损害患者：单剂量口服 15mg 米氮平后，轻中度肝功能损害患者的米氮平清除率相比肝功能正常的受试者下降约 35%。米氮平的平均血浆浓度升高约 55%。
- 肾功能损害患者：单剂量口服 15mg 米氮平后，中度（肌酐清除率 < 40ml/min）和重度（肌酐清除率 ≤ 10ml/min）肾功能损害患者的米氮平清除率与正常受试者相比分别下降 30% 和 50%。米氮平的平均血浆浓度分别升高约 55% 和 115%。轻度肾功能损害患者（肌酐清除率 < 80ml/min）与对照组相比没有显著差异。
- 心脏病如传导障碍，心绞痛和近期发作的心肌梗塞。对这类病症应采取常规预防措施并谨慎服用其他药物。
- 低血压。
- 糖尿病：糖尿病患者，抗抑郁药可能会改变血糖控制水平。可能需要调整胰岛素和/或口服降血糖药的剂量，并推荐做密切监护。

与服用其他抗抑郁药物一样，以下患者服用米氮平时应予以注意：

- 伴精神分裂症及其他精神病的患者服用抗抑郁药后精神病性症状会恶化，妄想可能加重。
- 处于抑郁期的双相情感障碍患者使用抗抑郁药后，患者有可能转变为躁狂相。应密切监护有躁狂症/轻度躁狂症病史的患者。任何进入躁狂期的患者，应停止使用米氮平。
- 尽管米氮平没有成瘾性，上市后用经验显示，在长期给药后突然停止治疗有时会引起停药症状。大部分停药反应较弱且具有自限性。在各种报道的停药症状中，头晕、焦虑、激越、头疼和恶心最为常见。尽管这些都被报道为停药症状，需要注意的是，这些症状可能与基础疾病有关。如同【用法用量】，建议逐渐停止使用米氮平。
- 排尿困难（如前列腺肥大患者）、急性窄角性青光眼和眼内压增高的患者服药期间需注意观察（尽管米氮平仅有很弱的抗胆碱作用且其发生问题的机会很小）。
- 在一项 54 名健康受试者参加的随机、安慰剂、莫西沙星对照的临床试验中使用暴露反应分析评估了米氮平对 QTc 间期的影响。试验结果表明米氮平 45mg 剂量（治疗）和 75mg 剂量（超治疗）均未对 QTc 间期有临床意义的影响。米氮平上市后使用过程中曾报告 QT 延长、尖端扭转型室性心动过速、室性心动过速和猝死病例。大多数报告与过量相关或发生在有 QT 延长的其它风险因素的患者中，包括伴随使用延长 QTc 的药物。在已知有心血管疾病或 QT 延长家族史的患者中处方米氮平时，以及与延长 QTc 间期的其它药品伴随用药时，应当谨慎。

酒精：

已知米氮平能叠加酒精对认知或运动技能造成损害。因此，患者在服用米氮平期间不得饮酒。

乳糖：

此药物含有乳糖，伴有罕见的遗传性半乳糖不耐症，乳糖分解酵素酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障碍的患者不应服用此药。

干扰认知和运动行为：

因为米氮平显著的镇静作用，可能对判断、思维，特别是运动技能造成损伤。使用米氮平造成的困倦可能会损害患者驾驶，操作机器，或完成需要警觉性任务的能力。因此，患者在参与危险活动时应谨慎，直到他们有理由确定米氮平治疗不会对他们参与这些活动的的能力造成不良影响。

患者用药信息：

处方医师或其他健康从业人员应告知患者、患者家属和他们的护理人员有关米氮平治疗的风险和益处，并且应提供合理用药的咨询。

处方药，放于儿童不能触及的地方。

18 岁以下儿童和青少年：

本品不能用于 18 岁以下儿童和青少年患者。

在儿童和青少年服用抗抑郁药物的临床试验中，自杀相关行为（自杀企图和自杀想法）和敌对行为（主要为攻击、对立行为和愤怒）比服用安慰剂者更常见。此外，目前尚缺乏儿童和青少年服用此药对于他们的成长、发育、认知和行为的发展的长期安全数据。

完成治疗疗程：

在患者采用米氮平治疗 1~4 周可能出现病情改善的情况下，建议他们应遵医嘱继续治疗。

合并用药：

如果患者正在服用或准备服用任何处方药或非处方药，应告知医生，因为米氮平有可能会与其他药物产生相互作用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

如果患者怀孕或在米氮平治疗期间准备怀孕，应告知医生。

妊娠妇女使用米氮平的数据有限，未显示先天畸形的风险升高。动物试验未显示任何与临床相关的致畸作用，但是观察到了发育毒性（见【药理毒理】）。

流行病学资料表明，怀孕期使用 SSRIs，特别是妊娠晚期，可能会增加新生儿持续性肺动脉高压的风险（PPHN）。虽然没有研究过 PPHN 与米氮平治疗之间的关系，但考虑到有关作用机制（5-羟色胺浓度的增加），不能排除这种潜在的风险。

给妊娠妇女开具米氮平处方时应谨慎，除非明确需要，米氮平不得在妊娠期间使用。如果直到分娩或分娩前不久才停用米氮平，建议对新生儿进行出生后可

能的停药效应的监测。

如果患者在哺乳婴儿，应告知医生。

由于米氮平可能部分分泌至乳汁中，因此哺乳期妇女应慎用米氮平。

动物实验以及有限的临床数据表明，只有极少量的米氮平经乳汁分泌。是否中断哺乳或者中断米氮平的治疗，应该充分权衡母乳喂养对幼儿的益处以及米氮平对母亲治疗的益处，再作决定。

【儿童用药】

18岁以下儿童及青少年患者用药的安全性和有效性尚未确立。（见【注意事项】）。

【老年用药】

老年患者慎用本品。

约有 190 名老年人（年龄≥65 岁）参与米氮平的临床试验。已知米氮平主要通过肾脏排泄（75%），在肾功能受损患者中米氮平清除率下降的风险升高。由于老年人更容易出现肾功能下降，剂量选择时应谨慎。镇静药可能造成老年人意识混乱和过度镇静。该组人群未发现异常的与年龄有关的不良现象。药代动力学试验显示老年人药物清除率下降。

【药物相互作用】

药效学相互作用：

米氮平不应与单胺氧化酶（MAO）抑制剂合并使用或者在停用 MAO 抑制剂治疗的两周内使用。反之，接受米氮平治疗的患者如果需要使用 MAO 抑制剂治疗，之间应间隔约两周（见【禁忌】）。另外，与 SSRIs 一样，米氮平与其他 5-羟色胺活性物质（L-色氨酸、曲坦类、曲马多、利奈唑胺、亚甲蓝、SSRIs、文拉法辛、锂和贯叶连翘（*Hypericum perforatum*）制剂）合并给药可能会导致发生 5-羟色胺相关反应（5-羟色胺综合征，见【注意事项】）。

米氮平可能加重苯二氮卓类和其他镇静剂（特别是大多数抗精神病药、组胺 H₁ 拮抗剂、阿片类）的镇静作用。当这类药物与米氮平合用时应予以注意。12 名健康受试者合并使用地西洋（15mg）对米氮平（15mg）的血浆浓度水平影响甚微。但是米氮平产生的运动技能损伤与地西洋产生的影响有叠加作用。因此，应建议患者在服用米氮平期间避免使用地西洋以及其他类似药物。

米氮平可增加酒精对中枢神经系统抑制作用，因此，治疗期间应建议患者不要饮用含酒精的饮料。

同时服用华法林的受试者每日服用米氮平 30mg 会引起小幅但有统计学意义的国际标准化比值（INR）增高。当增加米氮平的服用剂量时，不能排除更显著的作用，建议在米氮平和华法林同时使用时，监测 INR 水平。

QT 延长和/或室性心律失常（例如尖端扭转型室性心动过速）风险可能随着延长 QTc 间期的伴随用药（例如某些抗精神病药和抗生素）和米氮平过量而增加。

药代动力学相互作用：

影响肝代谢的药物：

米氮平的代谢和药代动力学可能受到药物代谢酶诱导剂或抑制剂的影响。

由细胞色素酶 P450 代谢的药物以及/或抑制细胞色素酶 P450 的药物：

CYP 酶诱导剂（以下均为稳态情况下的研究）：

苯妥英：健康男性受试者（n=18）中，苯妥英（200mg/天）使米氮平（30mg/天）的清除率增加约 2 倍，导致米氮平的平均血浆浓度降低 45%。米氮平对苯妥英的药代动力学影响不明显。

卡马西平：健康男性受试者（n=24）中，卡马西平（400mg，2 次/天）使米氮平（15mg，2 次/天）的清除率增加约 2 倍，导致米氮平的平均血浆浓度降低 60%。当苯妥英，卡马西平或其他的肝代谢诱导剂（如利福平）与米氮平同用时，米氮平的剂量可能需要增加。如果停用此类药品，米氮平的剂量可能需要降低。

CYP 酶抑制剂：

西咪替丁：健康男性受试者（n=12）接受西咪替丁，一种弱 CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 抑制剂（800mg，2 次/天），达稳态后与稳态下的米氮平（30mg/天）合用，米氮平曲线下面积（AUC）增加超过 50%。米氮平不改变西咪替丁的药代动力学特征。当开始合用西咪替丁时，米氮平可能需要减量，当停用西咪替丁时则应增加米氮平剂量。

酮康唑：健康男性白种人中（n=24）合用强 CYP3A4 抑制剂酮康唑（200mg，2 次/天，连续 6.5 天），可使单剂量 30mg 米氮平的血浆峰浓度和 AUC 分别升高约 40%和 50%。

当米氮平与强 CYP3A4 抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、唑类抗真菌剂、红霉素或奈法唑酮合用时应谨慎。

帕罗西汀：一项在健康、强 CYP2D6 代谢受试者（n=24）体内相互作用研究显示，稳态下的米氮平（30mg/天）不改变稳态下帕罗西汀（40mg/天），一种 CYP2D6 抑制剂的药代动力学特征。

其它药物—药物相互作用：

阿米替林：在健康、强 CYP2D6 代谢受试者（n=32）中，稳态下阿米替林（75mg/天）不改变稳态下米氮平（30mg/天）的药代动力学特征；米氮平也不改变阿米替林的药代动力学特征。

锂：未发现健康男性受试者稳态下的亚治疗剂量锂（600mg/天，连续 10 天）对单剂量 30mg 米氮平产生临床效应或明显的药代动力学改变。尚不清楚较高剂量的锂对米氮平药代动力学的作用。

利培酮：一项在需要抗精神病药和抗抑郁药治疗的受试者（n=6）中的非随机化、相互作用的体内研究显示，米氮平（30mg/天）稳态下不影响利培酮（最高达 3mg，2 次/天）的药代动力学。

【药物过量】

现有经验表明单用米氮平过量的症状通常轻微。已有报道为中枢神经系统抑制并伴有方向感丧失和长时间镇静，还有心动过速、轻度高血压或低血压。然而，

如果剂量大大高于治疗剂量，特别是与其他药物同时过量应用，可能会引起非常严重（甚至是致命性的）的后果。这些病例中也报告过 QT 延长和尖端扭转型室性心动过速，对药物过量的患者应及时给予相应的对症和支持治疗，应当进行心电图监测，目前没有已知的特异性米氮平解毒剂，可考虑使用活性炭或洗胃。

【药理毒理】

药理作用

米氮平具有四环结构，属于哌嗪-氮卓类化合物。米氮平治疗严重抑郁症的作用机制尚不清楚，临床前试验显示米氮平可增强中枢去甲肾上腺素和 5-羟色胺活性，这可能与米氮平为中枢突触前抑制性 α_2 肾上腺素受体拮抗剂相关。

米氮平是 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体的强拮抗剂，但对 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体没有明显的亲和力。同时，米氮平是 H₁ 受体的强效拮抗剂，这种属性可解释其明显的镇静作用；米氮平对 α_1 肾上腺素受体具有中等强度的拮抗作用，这种属性可解释其使用中报道的偶发性体位性低血压；米氮平对 M 受体具有中等强度拮抗作用，这种属性可解释其相对低的抗胆碱副作用发生率。

毒理研究

遗传毒性：Ames 试验、体外中国仓鼠 V79 细胞基因突变试验、体外培养家兔淋巴细胞姊妹染色体交换试验、大鼠骨髓微核试验和 HeLa 细胞程序外 DNA 合成试验结果均为阴性。

生殖毒性：大鼠给予米氮平达 100mg/kg 剂量（以 mg/m² 计，为人最大推荐剂量的 20 倍），未发现对交配、妊娠的影响，但剂量为人最大推荐剂量的 3 倍或以上剂量时，动物的动情期中断，20 倍剂量时，发生着床前丢失。

妊娠大鼠和家孕兔剂量分别达 100mg/kg 和 40mg/kg（以 mg/m² 计，分别为人最大推荐剂量的 20 和 17 倍）时未发现致畸作用。但给予米氮平的妊娠大鼠的着床后丢失增加，哺乳期前 3 天幼仔死亡增加（死亡的原因尚不清楚），幼仔出生体重降低，这些作用发生在人最大推荐剂量 20 倍剂量时，3 倍剂量时未出现。

致癌性：采用掺食法进行了大鼠给药 2、20 和 60mg/kg/天、小鼠 2、20 和 200mg/kg/天的致癌性研究（以 mg/m² 计，大、小鼠最大剂量分别约为人推荐最大剂量的 12 和 20 倍）。结果显示，高剂量组雄性小鼠的肝细胞腺瘤和癌的发生率增加；中、高剂量组雌性大鼠肝细胞腺瘤，及高剂量组雄性大鼠肝细胞腺瘤和甲状腺滤泡腺瘤/囊腺瘤及癌的发生率增加。这些资料提示上述作用可能是由非基因毒性机制介导，其与人的相关性尚不清楚。

小鼠研究中给药剂量可能不足够高，没有充分反映出米氮平潜在致癌性特点。

【药代动力学】

口服米氮平片后其活性成份米氮平很快被吸收（生物利用度约为 50%）。约二小时后血浆浓度达到高峰。米氮平约 85% 与血浆蛋白结合。平均半衰期为 20~40 小时；偶见长达 65 小时的半衰期；在年轻人中也偶见较短的半衰期。清除半衰期的大小适于将服用方式定为每日一次。血药浓度在服药 3~4 天后达到稳态，此后将无体内聚积现象。在所推荐的剂量范围内，米氮平呈线性药代动力学。与食物同服不会影响米氮平的药代动力学特征。

米氮平在服药后几天内大多被代谢并通过尿液和粪便排出体外。其主要生物转化方式为脱甲基及氧化反应，其次为结合反应。对人类肝脏微粒体生物体外的研究表明细胞色素 P450 酶 CYP2D6 和 CYP1A2 参与米氮平的 8-羟基代谢物的形成。CYP3A4 被认为负责 N-去甲基和 N-氧化物代谢物的形成。脱甲后的代谢产物仍具有药理学活性，并和原化合物具有一样的药代动力学特性。

肾功能不全：

米氮平的清除与肌酐清除率相关。与正常受试者相比，米氮平的总体清除率在中度肾功能损害患者（肌酐清除率（Clcr）=11~39ml/min/1.73 m²）下降约 30%，在重度肾功能损害患者（Clcr = <10 ml/min/1.73 m²）下降约 50%。肾功能损害患者应慎用米氮平（见【注意事项】和【用法用量】）。

肝功能不全：

与正常肝功能受试者相比，单次口服 15mg 米氮平片后，肝功能损害患者的米氮平清除率下降约 30%。肝功能损害患者应慎用米氮平（见【注意事项】和【用法用量】）。

【贮藏】 避光，干燥处保存。

【包装】 铝塑包装，10 片/板，1 板/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH06032018

【批准文号】 国药准字 H20184125

【生产企业】

企业名称：哈尔滨三联药业股份有限公司

生产地址：哈尔滨利民开发区北京路

邮政编码：150025

电话号码：0451-57355668

传真号码：0451-57354698

网 址：www.medisan.com.cn