

中枢神经系统活性药物:
抗精神病药物:参见**其他潜在重要的药物相互作用中的神经阻滞剂恶性综合征(NMS)或NMS-样事件**。

单胺氧化酶抑制剂:参见**【禁忌症】**。

阿普唑仑:参见**其他潜在重要的药物相互作用**。

地西洋:参见**其他潜在重要的药物相互作用**。

酒精:单次给予40g乙醇(一项试验为口服,另一项为静脉给予)并多次给予马来酸氟伏沙明速释片(50mg,一日两次)的试验表明,两者药代动力学或相互的药效学都不受影响。与其他精神类药物一样,建议患者在服用本品期间避免饮酒。

卡马西平:已报道同时服用马来酸氟伏沙明速释片和卡马西平时,卡马西平浓度升高和出现毒性症状。

氟氮平:已报道同时服用马来酸氟伏沙明速释片和氟氮平的患者,血清氟氮水平升高。由于氟氮平相关的癫痫和体位性低血压似乎是剂量依赖性的,因此同时服用氟伏沙明和氟氮平时,这些不良事件的风险可能更高。应严密监测同时使用马来酸氟伏沙明和氟氮平的患者情况。

锂剂:与其他5-羟色胺能药物一样,锂剂可能增强氟伏沙明的5-羟色胺能作用,因此这两种药物联用应谨慎。有报道显示同时使用马来酸氟伏沙明速释片和锂剂出现癫痫。

劳拉西泮:一项在健康男性志愿者(N=12)进行的多次给予马来酸氟伏沙明速释片(50mg每次,每日两次)和单次劳拉西泮给药(4mg单次剂量)的试验未显示明显的药代动力学相互作用。一般来说,单独使用劳拉西泮和劳拉西泮与氟伏沙明联用均明显降低认知功能;然而与单用劳拉西泮相比,劳拉西泮与氟伏沙明联用并未进一步降低认知功能。

美沙酮:已报道给予美沙酮维持治疗的患者马来酸氟伏沙明速释片后,美沙酮(血浆浓度:剂量)比率显著增加,其中一名患者出现阿片中毒症状。另一名患者在马来酸氟伏沙明停药时出现阿片脱瘾症状。

瑞美替昂:使用马来酸氟伏沙明速释片100mg每天两次,三天后均单剂量给予瑞美替昂16mg和马来酸氟伏沙明速释片,与单独使用瑞美替昂相比,瑞美替昂的AUC值增加约190倍,Cmax增加约70倍。瑞美替昂不能与马来酸氟伏沙明合用。

5-羟色胺能药物:基于马来酸氟伏沙明的作用机理和可能引起的5-羟色胺综合征,建议马来酸氟伏沙明与其他可能影响5-羟色胺能神经递质系统的药物,如曲坦类、利奈唑胺(一种具有可逆选择性MAOI作用的抗菌素)、锂剂、曲马多、丁丙诺啡、丁丙诺啡/纳洛酮或St.John's麦芽汁(参见其他潜在重要的药物相互作用中5-羟色胺综合征)同时使用时应谨慎。不推荐将马来酸氟伏沙明与其他SSRIs、SNRIs或色氨酸同时使用。

舒马普坦:罕有上市后报告显示使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)和舒马普坦后,患者出现虚弱、反射亢进和共济失调。如果临床上需要合用舒马普坦和一种SSRI类药物(如氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林等),建议对患者进行适当的观察。

他克林:一项13名健康男性志愿者使用马来酸氟伏沙明速释片100mg/天达稳态后,加用单剂量40mg他克林的研究显示,与单独使用他克林相比,他克林Cmax和AUC分别升高5倍和8倍。5名患者在联合用药后出现恶心、呕吐、出汗、腹泻,这些症状符合他克林的胆碱能效应。

硫利达嗪:参见**【禁忌症】**。

曲坦类:罕有上市后报告显示使用一种SSRI和曲坦类出现5-羟色胺综合征。如果临床上需要同时使用氟伏沙明与曲坦类,建议仔细观察患者,尤其在治疗起始和增加剂量时(参见其他潜在重要的药物相互作用中5-羟色胺综合征)。

替扎尼定:参见**【禁忌症】**。

三环抗抑郁剂(TCAs):已报道马来酸氟伏沙明速释片和阿米替林、氯米帕明或丙米嗪联合使用时,血浆TCA水平显著升高。同时使用马来酸氟伏沙明和TCAs时需谨慎,可能需要监测患者的血浆TCA浓度,TCA的剂量也可能需要减少。

色氨酸:色氨酸可能增强氟伏沙明的5-羟色胺能效应,因此这两者联合使用时应慎重。有报道显示,同时使用马来酸氟伏沙明速释片和色氨酸出现严重呕吐。

其他药物:
茶碱:参见**其他潜在重要的药物相互作用**。
华法林:参见**其他潜在重要的药物相互作用**。
阿洛司琼:由于阿洛司琼是被多种肝脏CYP药物代谢酶代谢的,这些酶的诱导剂或抑制剂可能改变阿洛司琼的清除。氟伏沙明是一种已知的CYP1A2抑制剂,同时也抑制CYP3A4、CYP2C9和CYP2C19。在一项药代动力学试验中,40名健康女性受试者连续服用氟伏沙明共16天,每日剂量从50mg起渐增至200mg,最后一天同时给予1mg阿洛司琼。氟伏沙明使阿洛司琼的血浆平均浓度(AUC)增加约6倍,并延长阿洛司琼的半衰期约3倍(参见**【禁忌症】**和Lotronex™(阿洛司琼)说明书)。

地高辛:马来酸氟伏沙明速释片100mg每天一次,连续使用18天(N=8),未显著影响地高辛12.5mg单次静脉给药的药代动力学。

地尔硫卓:有报道显示马来酸氟伏沙明速释片和地尔硫卓同时使用出现心动过缓。

普萘洛尔和其他β-阻滞剂:健康志愿者同时使用马来酸氟伏沙明速释片100mg每天一次和普萘洛尔160mg每天一次),导致普萘洛尔最低血浆浓度平均增加5倍(从2倍到17倍)。在该项试验中,因普萘洛尔诱导的心率下降和运动时舒张压下降效应均见轻度增强。

马来酸氟伏沙明速释片和美托洛尔同时使用时,有报道出现一例心动过缓和低血压,还有一例体位性低血压。

如果普萘洛尔或美托洛尔与马来酸氟伏沙明同时使用,β-阻滞剂的初始剂量需减低,同时建议在调整剂量时应更小心。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

同时使用马来酸氟伏沙明速释片100mg每天一次和阿替洛尔100mg 每天一次(N=6),并未影响阿替洛尔的血浆浓度。与普萘洛尔或美托洛尔通过肝脏进行代谢不同,阿替洛尔主要是通过肾脏排泄清除。

影响凝血的药物(如NSAIDs、阿司匹林和华法林)
血小板释放的5-羟色胺在凝血中起重要作用。病例对照和队列设计的流行病学研究表明,使用干扰5-羟色胺再摄取的精神药物和出现上消化道出血有关联。这些研究还表明,同时使用一种NSAID药物或阿司匹林可能增加这种出血的风险。SSRIs或SNRIs与华法林同时使用已见包括出血增加在内的抗凝剂效应改变的报告。接受华法林治疗的患者在开始或停用马来酸氟伏沙明时应被仔细监测。

吸烟对氟伏沙明代谢的影响:与非吸烟者相比,吸烟者对氟伏沙明的代谢增加25%。

电厥厥治疗(ECT):无临床研究验证ECT联用马来酸氟伏沙明的益处和风险。

其他潜在重要的药物相互作用

苯二氮卓类:应慎用被肝脏氧化作用代谢的苯二氮卓类药物(如阿普唑仑、咪达唑仑、三唑仑和地西洋等),因为氟伏沙明可能减少这些药物的清除。这些苯二氮卓类药物与氟伏沙明联用时需要减少剂量。氟伏沙明不太可能影响被葡萄糖苷酸代谢清除的苯二氮卓类药物(如劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮)的清除。

罗匹尼罗:与本品联用时其血浆浓度可能会升高,从而增加药物过量风险,因此在本品治疗期间以及停药后可能需要进行监测并减少罗匹尼罗的剂量。

阿普唑仑:当马来酸氟伏沙明速释片(100mg,每天一次)与阿普唑仑(1mg,每天4次)联用达稳态时,阿普唑仑的血浆浓度和其他药代动力学参数(AUC、Cmax、T1/2)大约是阿普唑仑单用时的2倍,口服清除率下降约50%。阿普唑仑血浆浓度升高导致精神运动性行为和记忆力的下降。尚未研究更高剂量时的氟伏沙明对这种相互作用的影 响,如果每天使用一次氟伏沙明300mg则可能使相互作用更明显,主要是因为氟伏沙明在100mg至300mg的剂量范围内药代动力学呈非线性。如果阿普唑仑与马来酸氟伏沙明同时使用,阿普唑仑起始剂量至少应该减半,并且推荐使用最低有效剂量。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

地西洋:一般不建议同时使用马来酸氟伏沙明和地西洋。因为氟伏沙明降低地西洋和其活性代谢产物N-去甲安定的清除,长期合用时很可能出现这两种物质明显蓄积。

不建议同时使用氟伏沙明和地西洋的结论是基于一项健康志愿者服用马来酸氟伏沙明速释片150mg/天后单次口服地西洋10mg的试验结果。这些受试者(N=8)在为期2周的试验过程中,地西洋的清除减少65%,N-去甲安定的清除下降到极低水平而难以检测。

有可能这种现象还明显低估了假如地西洋重复给药时可能发生的药物蓄积程度。此外,与阿普唑仑合用时一样,更高剂量的氟伏沙明可能甚至使这种效应更明显。

因此地西洋通常不能与氟伏沙明同时使用。

美西律:6名健康日本男性志愿者服用马来酸氟伏沙明速释片(50mg,每天两次,共7天)达稳态后观察对单次剂量美西律(200mg)的药代动力学影响。与单独使用美西律相比,联用氟伏沙明后美西律的清除减少了38%。如果氟伏沙明与美西律同时使用,应监测美西律血浆浓度。

神经阻滞剂恶性综合征(NMS)或NMS-样事件:与抗精神病药物同时使用时,罕有与氟伏沙明治疗相关的神经阻滞剂恶性综合征(NMS),或NMS-样事件 的报告。此外,在未合用抗精神病药物时,有少数与氟伏沙明治疗相关的这种报告。这种严重的、有时是致命的事件包括体温过高、肌肉僵直、可能伴随生命体征快速波动的自主神经不稳定和精神状态改变。由于这些事件可能导致潜在危及生命的情况,应严密监测接受这种联合治疗的患者是否有NMS-样迹象,如出现这类事件应立即停药,并启动支持性对症治疗。

茶碱:12名健康非吸烟男性志愿者服用马来酸氟伏沙明速释片(50mg,每天两次,共7天)达稳态后观察对单次剂量的茶碱(375mg,相当于氨茶碱442mg)的药代动力学影响。茶碱的清除减少了约3倍。因此,如果茶碱与马来酸氟伏沙明同时使用,其用量应该减低至日常每日维持剂量的三分之一,同时应监测茶碱血浆浓度。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

华法林:马来酸氟伏沙明速释片(50mg,每天三次)与华法林同时使用两周时,华法林的血浆浓度增加98%,凝血酶原时间延长。因此应监测使用口服抗凝剂和马来酸氟伏沙明患者的凝血酶原时间,以此调整抗凝剂剂量。无需调整马来酸氟伏沙明的剂量。

5-羟色胺综合征:马来酸氟伏沙明治疗,尤其在与5-羟色胺能药物(包括曲坦类)和削弱5-羟色胺代谢的药物(包括MAOIs)同时使用时,可能出现潜在危及生命的5-羟色胺综合征。5-羟色胺综合征的症状谱可能包括精神状态改变(如激动、幻觉、昏迷)、自主神经不稳定(如心动过速、血压波动、体温过高)、神经肌肉异常(如反射亢进、共济失调)和(或)消化系统症状(如恶心、呕吐、腹泻)。

禁止将马来酸氟伏沙明与MAOIs合用以治疗抑郁症(参见**【禁忌症】**)。

如果临床上需要将马来酸氟伏沙明与5-羟色胺受体激动剂(曲坦类)合并使用,建议仔细观察患者,尤其在治疗起始或增加剂量时。

不建议将氟伏沙明与5-羟色胺前体物质(如色氨酸)共同使用。

副作用增加病例:
本品与硫利达嗪联用时曾报告个别心脏毒性病例。与本品联用时,咖啡因因的血浆浓度可能会升高。因此,大量饮用含咖啡因类饮品的患者在服用本品时应降低其摄入量,且已在上述患者中观察到咖啡因的不良反 应(如震颤、心悸、恶心、躁动、失眠)。
特非那定、阿司咪唑、西沙必利、西地那非:见**【注意事项】**。

【药物过量】
人体经验
全球范围内暴露于氟伏沙明的患者包括超过45,000例在临床试验中接受治疗的患者及全球上市销售期间大约50,000,000例患者(截止到2005年末)。在此类人群中报告有539例氟伏沙明蓄意或意外过量,其中55例死亡。死亡病例中有9例被认为是单独使用氟伏沙明,其余46例是与其它药物联合使用。在非致死性药物过量病例中,有404例患者完全康复,5例患者出现用药过量引起的不良后遗症,包括持续性瞳孔扩大、不稳定步态、缺氧性脑病、肾脏并发症(与用药过量有关的创伤所致)、因肠梗阻导致结肠部分切除术以及植物状态。有13例患者的临床表现在报告时出现好转,剩余62例患者的结局尚不清楚。已知氟伏沙明最大摄入量为12,000mg(相当于2~3个月的药量),该患者已完全康复。但是摄入低剂量氟伏沙明如1,400mg也被认为与死亡有关,提示了预后存在差异性。

马来酸氟伏沙明过量的常见(5%)不良事件包括胃肠道症状(恶心、呕吐以及腹泻)、昏迷、低钾血症、低血压、呼吸困难、嗜睡以及心动过速。其它见于马来酸氟伏沙明过量(单次或多次用药)的明显体征及症状还包括心动过缓、心电图异常(如心动停止、QT间期延长、I度房室传导阻滞、束支传导阻滞以及结性心率)、惊厥、头晕、肝功能紊乱、震颤以及反射增强。

用药过量的处理
治疗方法包括处理任何一种抗抑郁药使用过量的常规措施。要保证气道通畅、足量给氧、通气并且监测心率及生命体征。建议使用常规支持及对症措施,不建议催吐。对于服药后不久或出现症状的患者,如果需要的话,可以考虑在适当的气道保护下使用大口径口胃管进行洗胃。

应使用活性炭。鉴于本品分布容量较大,强化利尿、透析、血液灌流以及交换输血法一般无效。尚未发现氟伏沙明的特效解毒药。要特别留意正在服用或近期曾服用过氟伏沙明并可能还服用了过量三环类抗抑郁药的患者。在此情况下,三环类药物的原形和(或)其活性代谢产物的蓄积可能增加临床后遗症的风险,并延长密切医学观察的时间。

在处理药物过量时应考虑到有多种药物存在的可能性。

【药理毒理】
药理作用
马来酸氟伏沙明的作用机制被认为与其在脑神经元中的特异性5-羟色胺再摄取抑制有关。体内和体外临床前研究显示氟伏沙明为5-羟色胺再摄取转运蛋白的强效抑制剂。

体外研究中,氟伏沙明与组胺、α-肾上腺素、β-肾上腺素、M-胆碱、多巴胺或5-HT受体无明显亲和 力。对这其中一些受体的拮抗被认为与某些精神药物的镇静、心血管、抗胆碱能和锥体外系反应有关。

毒理研究

遗传毒性
氟伏沙明Ames试验、体外染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果为阴性。

生殖毒性
雄性和雌性大鼠于交配前和交配期间、妊娠期间经口给予氟伏沙明(60、120、240mg/kg),120mg/kg或更高剂量可见生育力受损,表现为交配成功时间延长、精子数量降低、附睾重量降低和妊娠率降低;最高剂量组的着床和胚胎数量减少。生育力损害的无影响剂量为60 mg/kg(以mg/m²计,约为人最大推荐剂量[MRHD]的2倍)。

妊娠大鼠于整个器官发生期经口给予氟伏沙明(60、120、240mg/kg),在120mg/kg或更高剂量下可见发育毒性,表现为胚胎-胎仔死亡增加和胎仔眼部异常(视网膜褶皱)发生率增加;高剂量下胎仔体重下降。发育毒性的无影响剂量为60mg/kg(以mg/m²计,约为MRHD的2倍)。

妊娠免于器官发生期给药剂量达4mg/kg时(以mg/m²计,约为MRHD的2倍),未见对胚胎-胎仔发育的不良影响。

雌性大鼠于妊娠期和哺乳期经口给予氟伏沙明(5、20、80、160mg/kg),在80mg/kg或更高剂量下可见出生时幼仔死亡率增加,在所有剂量下(以mg/m²计算,低影响剂量约为MRHD的0.1倍)可见幼仔体重和存活率降低。

致癌性
大鼠经口给予马来酸氟伏沙明30个月,仓鼠经口给药20个月(雌性)或26个月(雄性),在试验过程中,大鼠的高剂量从最低160mg/kg/天增加至240mg/kg/天,仓鼠的高剂量从135mg/kg/天增加至160mg/kg/天,均未见致癌性。以mg/m²计,最大剂量240mg/kg约为人最大日剂量的6倍。

【药代动力学】
吸收
马来酸氟伏沙明口服后完全吸收,服药后3-8小时即达最高血浆浓度。由于首过代谢,平均绝对生物利用度是53%。同时摄入食物不会影响本品的代谢。

分布
马来酸氟伏沙明在体外的血浆蛋白结合率为80%。在人体的分布容积是25L/kg。

代谢
马来酸氟伏沙明大部分在肝脏中代谢。尽管在体外,CYP2D6是参与马来酸氟伏沙明代谢的主要同工酶,但是CYP2D6弱代谢者的药物血浆浓度并不比强代谢者高许多。单剂量服用后血浆平均半衰期为13-15小时,多次服用后则稍长(17-22小时),通常在10-14天后可达稳态血浆水平。马来酸氟伏沙明主要在肝脏中进行转化,主要通过脱甲基氧化作用而形成至少9种代谢产物,经肾脏排泄。两种主要的代谢产物几乎无药理学活性。其它代谢产物不被认为具有药理学活性。马来酸氟伏沙明是有效的CYP1A2和CYP2C19抑制剂和中效的CYP2C9、CYP2D6和CYP3A4抑制剂。马来酸氟伏沙明单剂量药代动力学呈线性。稳态浓度值高于根据单剂量数据计算出的数值,并在每日较高给药剂量下,呈非线性升高更明显。

特殊患者群体
马来酸氟伏沙明在健康成年人,老年人和肾功能不全患者中有相似的药代动力学特征。在肝病患者中,马来酸氟伏沙明的代谢减弱。马来酸氟伏沙明在儿童(年龄6-11岁)体内的稳态血浆浓度是青少年(12-17岁)的两倍。青少年中的血浆浓度与成年人相似。

【贮藏】
避光,在25℃下密封保存。

【包装】
水泡眼包装,50mg:30片/盒,60片/盒。100mg:15片/盒。水泡眼由PVC/PVDC构成。

【有效期】
36个月。

【进口药品注册标准】
JX20210053

【批准文号】
药品批准文号: 50mg: 国药准字HJ20160193
100mg: 国药准字HJ20181117

【药品上市许可持有人】
公司名称: Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited
公司地址: 3 Fraser Street #23-28 DUO Tower Singapore 189352

【生产企业】
名 称: Mylan Laboratories SAS
生产地址: Route de Belleville Lieu dit Maillard 01400 Chatillon Sur Chalaronne, France

【境内责任人】
名 称: 上海雅培制药有限公司
地 址: 上海市奉贤区海湾镇五四公路1288号
邮政编码: 201422
联系方式: 021-23204200 / 021-57160516



50104594 CL 5078