

与本品相互作用的药体试验资料,有限的动物实验资料提示,盐酸帕罗西汀与单胺氧化酶抑制剂类药物联合使用可能在升高血压和诱发行为兴奋方面发挥协同作用。因此不推荐本品与单胺氧化酶抑制剂(包括抗血清素类药物利奈唑胺,一种可逆、非选择性的单胺氧化酶抑制剂)合用,也不推荐在停用单胺氧化酶抑制剂两周内使用本品(参见【禁忌】);在本品停用至少两周后才能使用单胺氧化酶抑制剂。

5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征反应:潜在致命性5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征反应的发生可能出现在使用选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂时,包括帕罗西汀,特别是5-羟色胺能药物(包括曲坦类药物)以降低5-羟色胺代谢的药物(包括单胺氧化酶抑制剂)、抗精神病药物、或其它多巴胺拮抗剂合用时。5-羟色胺综合征症状可能包括精神状态改变(例如激越、幻觉、昏迷)、自主神经不稳定(例如心动过速、血压波动、体温升高)、神经肌肉异常(例如反射亢进、共济失调)和/或胃肠道症状(例如恶心、呕吐、腹泻)。5-羟色胺综合征的严重病例与神经阻滞剂恶性综合征相似,包括发热、肌强直、自主神经紊乱伴有生命体征的迅速恶化,以及精神状态的改变。应该对患者进行严密监测,注意5-羟色胺综合征或神经阻滞剂恶性综合征的相关体征和症状的发生。

禁忌帕罗西汀肠溶缓释片与单胺氧化酶抑制剂类合用治疗抑郁症。

当本品与5-羟色胺受体激动剂(曲普坦)合用时,需谨慎并密切监测临床病情,尤其是在治疗初期以及增加剂量时。

不推荐本品与5-羟色胺前体物质(如色氨酸)合用。

如果发生以上事件,应立即停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和任何联合使用的5-羟色胺能或抗多巴胺能药物治疗,包括抗精神病药物,并开始支持性对症治疗。

与苯硫咪唑可能的相互作用:单独使用苯硫咪唑会延长QTc期间,出现严重的室性心律失常,如尖端扭转型室性心动过速以及猝死。这个作用似乎与心率有相关性。一项体内试验显示,抑制CYP2D6的药物(如帕罗西汀)能使苯硫咪唑血浆水平升高,因此不推荐帕罗西汀和苯硫咪唑合用(参见【禁忌】)。

一般注意事项:

诱发躁狂/轻躁狂:上市前的研究显示:盐酸帕罗西汀速释片用于非双相抑郁障碍治疗时约有14%的患者发生躁狂或轻度躁狂,与之相比轻躁狂性抑郁对照组为1.1%。安慰剂对照组仅有0.3%。在双相情感障碍亚群的患者中,帕罗西汀速释片组躁狂发作为2.2%,而阳性对照组为11.6%。在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗抑郁症的对照临床试验中,患者均无躁狂和轻躁狂发作的报告。与所有治疗抑郁症的有效药物一样,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片慎用于有躁狂病史的患者。

癫痫:盐酸帕罗西汀速释片上市前试验显示,0.1%的帕罗西汀治疗患者有癫痫发作。这个比例与其他治疗抑郁症的有效药物相似。在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗的抑郁患者、惊恐障碍、社交焦虑症或经前心境恶劣障碍对照临床试验中,1627例患者里有1位患者出现癫痫发作(约占0.1%)。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片应慎用于有癫痫病史的患者。当任何患者发生癫痫时,应继续使用帕罗西汀肠溶缓释片。

停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的治疗:在大多数临床试验中,尚未系统地评估停用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗时的不良事件;然而,在近期的安慰剂对照临床试验中,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的每日剂量高达37.5mg,评估了患者停止治疗后的自发不良事件报告。接受37.5 mg/天(患者在停止治疗前减少至12.5mg/天),以25mg/天的剂量继续治疗1周。对接受25mg/天或12.5mg/天的患者,停止治疗前不减低剂量。在试验中采用这样的给药方案,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗时发生率在2%或以上和高于安慰剂组至少2倍的不良事件报告如下:包括有头痛、恶心、神经质和研究人员描述过的其它与不良反应相关或停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片相关的症状(例如情绪波动、头痛、激越、电休克感觉、疲劳和睡眠异常)。停止帕罗西汀肠溶缓释片治疗后患者报告的这些事件中,有0.3%为严重不良事件。

在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂上市期间,在停止这些药物治疗(特别是突然停止)时的自发不良事件报告包括下列症状:焦虑、易激惹、激越、头晕、感觉异常(例如感觉错乱如电休克感觉和/或)、焦虑、混乱、头痛、嗜睡、情绪波动、失眠和轻躁狂。尽管这些症状通常只是自限性的,但也有严重的精神状态报告。

在停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗时,应该监测患者的这些症状。不论何时都推荐尽可能逐渐减少剂量而不是突然停药。如果在减少剂量或停止治疗时出现不能耐受的症狀,可考虑恢复先前的处方剂量。随后,可采用更为缓慢的剂量递减率继续降低剂量(参见【用法用量】)。

性功能障碍: 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)可能引起性功能障碍症状(参见【不良反应】)。已有报道指出停用SSRI后性功能障碍的症状持续存在。

他莫昔芬: 一些临床研究表明,在乳腺癌复发/死亡率风险方面,由于帕罗西汀对CYP2D6具有不可逆的抑制作用(见**相互作用**) ,故与帕罗西汀联合使用会降低其疗效。此风险可能随着合并用药的时间延长而增加。当他莫昔芬用于防治血液肿瘤时,处方医生应考虑使用对CYP2D6的抑制作用很小或无抑制作用的抗抑郁药。

静坐不能: 使用本品或其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可能会出现静坐不能,其特征表现为烦躁不安的内心感受和神经运动性兴奋,例如不能静坐或安静站立,并通常伴有主观痛苦。这种情况最可能发生于治疗的前几周内。

低钠血症: 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括盐酸帕罗西汀肠溶缓释片)治疗后可能会引起低钠血症。在许多病例中,低钠血症的出现是由异常抗利尿激素分泌综合征所致。已有血清钠低于110mmol/L的病例报告。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂治疗时,老年患者发生低钠血症的危险性更高。使用利尿剂的患者或容量减少的患者也有发生低钠血症的较高风险(参见**老年用药**)。在症状性低钠血症患者,应考虑停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗,并进行适当的医疗干预。

低钠血症的症状和体征包括:头痛、注意力集中困难、记忆力损害、精神错乱、虚弱和站立不稳,站立不稳有可能引起跌倒。更为严重的或紧急的体征和症状有:幻觉、晕厥、癫痫昏迷、呼吸停止和死亡。

异常出血: 5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,包括帕罗西汀,可能增加出血事件的风险。服用本品后,出现皮肤和粘膜出血(包括胃肠道和妇科出血)的报道,与阿司匹林、非甾体抗炎药、华法林和其他抗凝药合用可能同样增加出血风险。病例报告和流行病学试验(包括病例对照和队列设计)证实了干扰5-羟色胺再摄取的药物与发生上消化道出血之间的相关性。与5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂使用相关的出血事件可表现为瘀斑、血肿、鼻衄、瘀点直至威胁生命的出血。应该告诫患者关于帕罗西汀与非甾体抗炎药、阿司匹林或其他可能影响凝血机制的药物联合应用时有伴发出血的危险(参见【不良反应】)。SSRIs可能增加产后出血的风险(参见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**)。

合并疾病患者的应用: 盐酸帕罗西汀速释片用于一些同时患有其它系统疾病患者的临床经验有限。对患有影响代谢或影响血液动力学反应的疾病或状态的患者,应建议慎用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片。

和其他选择性5-羟色胺再摄取抑制剂一样,上市前的盐酸帕罗西汀试验中,瞳孔散大的报告少见。患有为数较少与帕罗西汀速释片相关的急性闭角型青光眼的文献报道。因为在狭角型青光眼患者中,瞳孔散大可能造成急性闭角型青光眼,所以狭角型青光眼患者应慎用帕罗西汀肠溶缓释片。

尚未评价盐酸帕罗西汀肠溶缓释片或速释片在任何近期有心肌梗死或不稳定心脏病患者中的应用。在上市前临床试验中,没有纳入患有这些疾病的患者。在双盲、安慰剂对照临床试验中,接受盐酸帕罗西汀速释片的682位患者的心电图分析结果显示,应用盐酸帕罗西汀与心电图的明显异常之间没有相关性。同样,盐酸帕罗西汀并不造成有临床意义的心率或血压的改变。

严重肾功能障碍(肌酐清除率<30ml/min)或严重肝功能损伤的患者可出现血药帕罗西汀浓度升高。这类患者应考虑使用较低剂量的剂型(参见【用法用量】)。

QT延长: 已有报告QT间期延长的病例,尽管和帕罗西汀的因果关系尚未确立。

帕罗西汀在心房有QT间期延长的作用,使用抗心律失常或其他可能潜在延长QT间期的药物,或有相关既往心脏病病的患者中应谨慎使用。

更多信息详见【禁忌】和【药物相互作用】。

患者须知: 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片应整片吞服,而不可咀嚼或压碎。

应该告诫患者盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与曲坦类药物、曲马多或其它5-羟色胺能药物联合应用具有发生5-羟色胺综合征的风险。

处方医生或其它医务人员应该告知患者、患者的家人和患者的护理人员关于盐酸帕罗西汀应用方面的受益和危险,并应该指导他们恰当地使用。已经编写了印制了帕罗西汀患者用药指南:“抗抑郁药物、抑郁障碍和其它严重精神疾病与自杀意念或自杀行为”。处方医生或医务人员应该告知患者、患者的家人和患者的护理人员去阅读用药指南,并应该帮助他们理解指南中的内容。应该与患者讨论用药指南的内容,并回答患者所提出问题。完整的用药指南内容附在本说明书后面。

当服用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片时如果出现下列情况时,应该通知患者及时询问医生。

临床恶化和自杀的危险: 要鼓励患者、患者的家人和患者的护理人员对有些症状的出现保持警惕,特别是在抗抑郁药物治疗的早期,或是在药物剂量增加或减少的时候。这些症状包括焦虑、激越、抑郁恶化、失眠、易激惹、敌意、攻击性、好动性、静坐不能(精神运动性多动)、轻躁狂、躁狂、其它行为异常、抑郁恶化和自杀意念。告诫患者和家人患者的护理人员每天都要观察这些症状,这是一项基本工作,因为病情会突然发生变化。这些症状出现时,要向患者的医生报告,特别是当症状严重、突然发生、或非典型性出现时。这些症状的出现可能与自杀意念和自杀行为的危险性增加有关,并提示需要更密切的观察和可能需要调整用药。

影响凝血机制的药物(非甾体抗炎药、阿司匹林、华法林等): 应该告诫患者,帕罗西汀与非甾体抗炎药、阿司匹林或其它可能增加出血风险的药物联合应用时须谨慎,因为干扰5-羟色胺再摄取的精神科药物与这些药物合用时可增加出血的风险。

认知和运动能力的影响: 任何精神科药物都可能影响判断能力、思考能力和运动能力。尽管对照试验没有显示盐酸帕罗西汀速释片对精神运动能力有明显损害,但应该告诫患者在确信盐酸帕罗西汀肠溶缓释片不影响他们的精神运动能力以前,不要操作危险的机械设备(包括驾车)。

完成治疗疗程: 虽然患者可在盐酸帕罗西汀肠溶缓释片治疗1-4周时就有临床改善,但应建议患者继续按规定疗程。

合并用药: 因为合并用药会有潜在的药物相互作用,应建议患者告知医生他们现在或准备使用的任何处方或非处方药物的情况。

酒精: 尽管盐酸帕罗西汀速释片不会加剧酒精引起的精神、运动功能损害,还是应该建议患者使用盐酸帕罗西汀肠溶缓释片时避免饮酒。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

致畸效应:

流行病学研究表明在妊娠的前三个月暴露于帕罗西汀的母亲所生婴儿的心血管畸形的风险增加,主要为室间隔和房间隔缺损。一般来说,间隔缺损可以有症状和可能需要手术治疗,也可以是无症状且自行恢复。如果患者在服用帕罗西汀期间怀孕,应该告知她胎儿潜在的潜在危害。除非证明帕罗西汀继续治疗对母体受益,否则应该考虑停止帕罗西汀治疗或更换其它抗抑郁药物(参见**【注意事项-停止盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的治疗**)。对打算妊娠或在妊娠的前三个月的妇女,只有在已经考虑过其它的治疗选择后,才可开始帕罗西汀的治疗。

一项根据瑞典国家登记资料的研究,评估了6,896位在妊娠早期暴露于抗抑郁药物妇女所生的婴儿(5,123位妇女暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,包括815位暴露于帕罗西汀),与整体对照组人群比较,在妊娠早期暴露于帕罗西汀的婴儿心血管畸形(特别是室间隔和房间隔缺损)风险增加(危险比1.8;95%置信区间1.1-2.8)。在早期暴露于帕罗西汀后心血管畸形的发生率为2%,相对对照组人群则为1%。在同样暴露于帕罗西汀的婴儿中,资料的检查表明总体先天性畸形的风险无增加。

在另一项回顾性队列研究中,使用美国医疗保健资料评估了5,956位在妊娠前期三个月处方了帕罗西汀或其他抗抑郁药物的妇女的婴儿(*n* = 815为帕罗西汀)。研究表明与其它抗抑郁药物比较,帕罗西汀心血管畸形风险增加(危险比1.5;95%置信区间1.0-2.9)。在妊娠前期三个月暴露于帕罗西汀后心血管畸形的发生率为1.5%,而其他抗抑郁药物为1%。在母亲妊娠前期三个月处方了帕罗西汀所生的12名婴儿中,9位为间隔缺损。研究提示与其他抗抑郁药物比较,帕罗西汀总体先天性畸形风险增加(包括先天性心脏病)(危险比1.8;95% 置信区间1.2-2.8)。早期暴露于帕罗西汀后所有先天性畸形的发生率为4%,而其他抗抑郁药物为2%。

非致死效应:

新生儿在妊娠期后三个月暴露于盐酸帕罗西汀肠溶缓释片或其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,或5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂可出现需要住院延长、呼吸支持和管道的合并症。这些合并症可在出生后发生,即出现。已报道的临床发现包括:呼吸窘迫、紫绀、呼吸暂停、癫痫发作、体温不稳定、喂哺困难、呕吐、低血糖、肌张力过低、反射亢进、癫痫、神经过敏、烦躁和经常哭。这些表现与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂或选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂的直接毒性效应,或药物戒断综合征相一致。应该注意到的是,在一些病例的临床表现与5-羟色胺综合征重合一致(参见**【不良反应-与单胺氧化酶抑制剂的潜在相互作用**)。

在妊娠晚期暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可能增加新生儿持续性肺动脉高压的风险。新生儿持续性肺动脉高压在存活新生儿总体人群的发生率为千分之一至二,与新生儿发病率和死亡率相关。在动物对照前瞻性研究中,377个新生儿有持续性肺动脉高压,836个新生儿正常,与在妊娠晚期未暴露于抗抑郁药物相比,妊娠第20周后暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可导致发生新生儿持续性肺动脉高压的风险升高6倍。这是第一个关于此项风险的研究。目前尚无妊娠晚期暴露于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂后出现新生儿持续性肺动脉高压风险的确定性证据。该研究并未包括足够的暴露于某单一选择性5-羟色胺再摄取抑制剂的病例,也难以确定是否所有选择性5-羟色胺再摄取抑制剂都具有相似水平的新生儿持续性肺动脉高压的风险。

如果患者在治疗期间妊娠或计划妊娠,应建议她们向医生通报妊娠情况。

有妊娠妇女暴露于帕罗西汀或其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂导致早产的上市后报告。观察性数据提供了关于在临产前一个月内在暴露于SSRIs会增加(少于两倍)产后出血的风险的证据。在妊娠后期三个月妇女接受帕罗西汀治疗,医生应该仔细地考虑治疗潜在的风险和受益(参见**【用法用量】**)。医生应该注意到在了一项前瞻性研究中,201位有抑郁障碍病史的患者在妊娠开始时是正常的,继续服用抗抑郁药物的女性相比,在妊娠期间服用抗抑郁药物的妇女更可能出现抑郁复发。

生育: 一些临床试验表明SSRIs(包括帕罗西汀)可能会影响精子的质量。这种影响显示在治疗中止后是可逆的。精子质量的变化可能会影响一些男性的生育能力。

产程和分娩:尚不清楚帕罗西汀对人体产程和分娩的效应。

哺乳: 和许多其他药物一样,帕罗西汀会通过乳汁分泌,因此帕罗西汀应慎用于哺乳期妇女。如果患者进行母乳喂养,应建议她们向医生通报哺乳情况。

【儿童用药】

尚未确立儿童人群的安全性和有效性(参见**【注意事项-临床恶化和自杀风险**)。三项安慰剂对照的临床试验中,752位抑郁患儿参加了帕罗西汀临床试验,试验资料并不能充分支持本品用于儿童。

在帕罗西汀用于儿童患者的安慰剂对照临床试验中,接受盐酸帕罗西汀速释片患儿发生率至少2%且至少为安慰剂组患儿发生率的2倍的不良事件有:情绪不稳定(包括自杀意念、自杀企图、情绪改变和哭闹)、神经质、头晕、恶心和腹痛(参见**【注意事项-停止盐酸帕罗西汀治疗**)。

【老年用药】

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,包括帕罗西汀,在低钠血症风险较大的老年患者中应用可能出现具有临床意义的低钠血症(参见**【注意事项-低钠血症**)。

大约700例,全球性盐酸帕罗西汀速释片临床试验中,17%盐酸帕罗西汀速释片治疗患者(大于50岁)为65岁或以上。药代动力学试验显示老年患者老年患者清除率的清除率降低,建议采用较低的初始剂量;然而,老年和非老年患者的不良事件总体无差异,年轻患者和老年患者的有效性也相似(参见**【用法用量】**)。

【药物相互作用】

体外药物相互作用试验显示帕罗西汀抑制细胞色素P450 2D6。在细胞色素P450 2D6底物的临床药物相互作用试验中,观察到帕罗西汀可抑制经细胞色素P450 2D6代谢的药物的代谢,这些药物包括地昔明、利培酮和阿托西汀。

色氨酸: 与其他5-羟色胺再摄取抑制剂一样,帕罗西汀和色氨酸合用时,它们之间可能产生相互作用。已有色氨酸和盐酸帕罗西汀速释片合用时不良事件报告,表现为:头痛、恶心、多汗和头晕。因此,不推荐盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与色氨酸联合应用。(参见**【注意事项-5-羟色胺综合征**)

单胺氧化酶抑制剂: 参见【禁忌】和【注意事项】。

匹莫齐特: 在一项健康志愿者对照临床试验中,盐酸帕罗西汀速释片递增至每日60mg后,与单用匹莫齐特相比,患者2mg匹莫齐特与帕罗西汀联合应用组可使匹莫齐特的AUC、C_{max}分别增加151%、62%。AUC和C_{max}的升高归因于帕罗西汀对细胞色素P450 2D6的抑制作用。由于匹莫齐特治疗指数狭窄和其延长QT间期的作用,因此禁忌匹莫齐特与本品联合应用(参见【禁忌】)。

5-羟色胺能药物: 根据选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和5-羟色胺再摄取抑制剂(包括盐酸帕罗西汀)的作用机制,以及发生5-羟色胺综合征的可能性,建议慎重再摄取抑制剂(帕罗西汀肠溶缓释片与其它可能影响5-羟色胺能神经递质系统的药物,例如,曲坦类药物、利奈唑胺(一种可逆性非选择性单胺氧化酶抑制剂的抗生药)、锂、曲马多或St. John's Wort制剂(贯叶连翘制剂)联合应用(包括利奈唑胺)。不推荐盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与其它选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂或色氨酸联合应用。严禁本品与单胺氧化酶抑制剂(包括抗血清素类药物利奈唑胺,一种可逆、非选择性的单胺氧化酶抑制剂和亚甲蓝(次甲蓝基))合用。(参见**【注意事项-【药物相互作用】、色氨酸**)

磺达拉辅: 参见【禁忌】和【注意事项】。

华法令: 初步的资料提示帕罗西汀和华法令合用会产生药效学方面的相互作用(即使凝血酶原时间不变也会引起出血倾向)。因缺乏临床应用经验,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和华法令应用应慎重(参见**影响凝血机制的药物**)。

曲坦类药物: 上市后报告可见选择性5-羟色胺再摄取抑制剂与曲坦类药物联合应用后的5-羟色胺综合征。如果临床需要帕罗西汀与曲坦类药物联合应用,建议患者仔细观察,特别是在治疗初始和剂量增加时(参见**【注意事项】-5-羟色胺综合征**)。

影响肝脏代谢的药物: 药物代谢酶的诱导剂或抑制剂可能影响帕罗西汀的代谢和药代动力学。

西咪替丁: 西咪替丁可抑制多种细胞色素P450(氧化)酶。在一项临床试验中,口服盐酸帕罗西汀速释片(30mg 每日一次)连续4周,最后1周合并口服西咪替丁(300mg 每日三次),可使稳态帕罗西汀血浆浓度升高约50%。因此,当这二种药物联合应用时,在初始剂量后应根据临床疗效调整帕罗西汀肠溶缓释片剂量。尚未进行帕罗西汀对西咪替丁药代动力学影响的研究。

苯巴比妥: 苯巴比妥可诱导多种细胞色素P450(氧化)酶。当苯巴比妥(100mg每日一次连续14天)达到稳态时,口服单剂盐酸帕罗西汀速释片30mg;与仅口服单剂量盐酸帕罗西汀比较,帕罗西汀AUC降低和T_{1/2}缩短(平均分别为25%和38%)。尚未进行帕罗西汀对苯巴比妥的药代动力学影响的研究。因此帕罗西汀的非线性药代动力学特点,该试验的结果并不能反映这二种药物长期联合应用的情况。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和苯巴比妥合用时不需调整初始剂量,随后根据临床效应调整剂量。

苯妥英: 苯妥英(300mg每日一次,连续14天)达到稳态时,口服单剂量盐酸帕罗西汀速释片30mg;与仅口服单剂量盐酸帕罗西汀连续14天比较,帕罗西汀的AUC降低和T_{1/2}缩短(平均分别为50%和35%)。另一项研究在口服盐酸帕罗西汀(30mg 每日一次,连续14天)达到稳态时,口服单剂量苯妥英300mg,与仅口服单剂量苯妥英相比,苯妥英的AUC轻度下降(平均12%)。考虑到这二种药物的非线性药代动力学特点,上述的研究结果并不能反映这二种药物长期联合应用的情况。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和苯妥英合用时无须调整初始剂量,随后根据临床效应调整剂量(参见**【不良反应】-上市后报告**)。

神经肌肉阻滞剂: SSRIs可能会降低血浆胆碱酯酶活性,从而导致美维松及克林神经肌肉阻滞作用的延长。

经胆碱酯酶抑制剂和许多三环类抗抑郁药: 大部分有效的抗抑郁药物(帕罗西汀、其他选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和许多三环类抗抑郁药)均经细胞色素P的同一酶CYP 2D6代谢,和其他经CYP 2D6代谢的药物一样,帕罗西汀可明显抑制这些同工酶的活性。在大部分患者(>90%)中,这些CYP 2D6酶在服用帕罗西汀后很快饱和。在一项临床试验中,每日口服帕罗西汀30mg达到稳态时,再口服剂量地昔明100mg,帕罗西汀的C_{max}、AUC和T_{1/2}分别升高2倍、5倍和3倍。同样也评估了帕罗西汀与利培酮(细胞色素CYP 2D6的一种底物)的联合应用。在试验1,患者每日口服帕罗西汀20mg达到稳态时,合用利培酮(4-8mg/天),可增加利培酮平均血浆浓度大约4倍,降低9-羟利培酮浓度大约10%和升高活性成分浓度(利培酮与9-羟利培酮之和)大约4倍。

当帕罗西汀与阿托西汀联合应用并达到稳态时,评估了帕罗西汀对阿托西汀的药代动力学的影晌。在具有细胞色素P4507A代谢的健康志愿者中,每日帕罗西汀20mg合用阿托西汀20mg每12小时一次。与单用阿托西汀比较,联合应用可致阿托西汀稳态AUC值增高8-8倍,阿托西汀C_{max}值增高3-4倍。当服用帕罗西汀时,需要调整阿托西汀的剂量,建议降低阿托西汀的初始剂量。

尚未进行正规的盐酸帕罗西汀肠溶缓释片与其他经细胞色素CYP 2D6代谢药物的联合应用试验,但可以需要盐酸帕罗西汀或其他低剂量的剂量低于常规剂量。

因此,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片慎用于经CYP 2D6代谢的药物,包括对抑郁症治疗有效的药物(例如,去甲替林、阿米替林、丙咪唑、地昔明和氟西汀)、酚噻嗪类药物、利培酮、他莫昔芬、IC类受体抑制剂(例如,普罗帕酮、氟卡尼和恩卡尼)、或CYP 2D6酶的抑制剂(如:奎尼丁)。然而,考虑到帕罗西汀可升高苯硫咪唑的血浆浓度,有发生严重室性心律失常和猝死的潜在风险,禁忌帕罗西汀与苯硫咪唑联合应用(参见【禁忌】和【注意事项】)。

他莫昔芬经代谢产生他莫昔芬后会生成一种重要的活性代谢产物,endoxifen(4-羟基-*n*-去甲他莫昔芬),该产物对他莫昔芬的疗效具有重大作用。帕罗西汀对CYP2D6的不可逆的抑制作用可导致endoxifen(4-羟基-*n*-去甲他莫昔芬)的血药浓度降低(见**【注意事项】**)。

在稳态状态下,经CYP 2D6代谢通路饱和和/或,帕罗西汀的清除则取决于替代的P450同工酶,与CYP 2D6不同,P450同工酶无饱和的证据(参见**【注意事项】-三环类抗抑郁药**)。

细胞色素CYP3A4代谢的药物: 在体内体内帕罗西汀和特非那定那底物(CYP3A4的底物)达到稳态时药物相互作用试验的结果显示帕罗西汀对特非那定的药代动力学没有影响。另一项体外研究显示酮康唑(一种强效CYP3A4活性的抑制剂)对几种CYP3A4底物(例如,特非那定、阿司咪唑、西沙比丁、三唑仑和环孢菌素)的代谢抑制作用至少是帕罗西汀的100倍。根据帕罗西汀体外实验的K_i和体内试验对特非那定清除无影响,推测帕罗西汀对其他CYP3A4底物的代谢影响,帕罗西汀对CYP3A4酶活性的抑制作用不可能具有临床意义。

三环类抗抑郁药: 因为帕罗西汀可能抑制三环类抗抑郁药物的代谢,帕罗西汀肠溶缓释片应慎用于与三环类抗抑郁药合用。如果三环类抗抑郁药与盐酸帕罗西汀肠溶缓释片合用,需监测三环抗抑郁药的血药浓度,并可能需要减少三环类抗抑郁药的剂量(参见**【注意事项】-经CYP2D6代谢药物结合率**)。

高血浆蛋白结合率的药物: 因为帕罗西汀与血浆蛋白具有高结合率,当患者正服用其它蛋白结合率高的药物时,口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片可能会升高其它药物的游离浓度,导致不良事件发生的潜在可能。反之,与蛋白结合的帕罗西汀被其他药物取代时,也会导致不良事件发生的潜在可能。

影响凝血机制的药物(非甾体抗炎药、阿司匹林、华法林等): 由血小板释放的5-羟色胺具有重要的止血作用。在病例对照和队列设计的流行病学试验中,已经证明干扰5-羟色胺再摄取的药物与发生上消化道出血有关,同时也流行于与非甾体抗炎药或阿司匹林联合应用时有潜在出血的危险。已经有报告选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂与华法林合用可出现抗凝血效应的改变,包括出血。接受华法林治疗的患者开始或停用帕罗西汀时,应该进行密切监测。

酒精: 尽管帕罗西汀不会加剧酒精引起的精神和运动障碍,但仍建议患者服用帕罗西汀时避免饮酒。

锂盐: 多剂量研究显示盐酸帕罗西汀速释片和碳酸锂之间无药代动力学的相互作用。然而,由于发生5-羟色胺综合征的潜在可能,盐酸帕罗西汀速释片应与锂盐合用。

地高辛: 稳态条件下,地高辛对帕罗西汀的稳态药代动力学无影响。在帕罗西汀存在时,地高辛的平均稳态AUC下降15%。由于临床经验有限,盐酸帕罗西汀肠溶缓释片应与地高辛合用。

地西洋: 在稳态条件下,地西洋不影响帕罗西汀的药代动力学。尚未评估帕罗西汀对地西洋药代动力学的影晌。

丙环定: 与稳态条件下单用丙环定比较,口服盐酸帕罗西汀速释片(30mg 每日一次)可使丙环定(5mg 每日一次口服)的稳态AUC₀₋₂₄、C_{max}和C_{min}值分别增加35%、37%和67%。如果可观察到抗癫痫的效应,应降低丙环定的剂量。

β-受体阻滞剂: 在一项研究中,口服普萘洛尔(80mg 每日二次)连续18天, 在后10天合并口服帕罗西汀速释片(30mg 每日一次)并不影响普萘洛尔的血药浓度。尚未评估普萘洛尔对帕罗西汀药代动力学的影晌(参见**【不良反应】-上市后报告**)。

茶碱: 有盐酸帕罗西汀速释片升高茶碱浓度的报告。由于尚未进行正规的药物相互作用试验,当这二种药物合应用时,推荐监测茶碱的血药浓度。

咪山那韦/利托那韦: 咪山那韦/利托那韦和帕罗西汀联合应用可明显地降低帕罗西汀血浆浓度。应该根据临床效应(耐受性和有效性)进行剂量调整。

电休克治疗(ECT): 目前尚无盐酸帕罗西汀肠溶缓释片和ECT联合应用的研究。

【药物滥用和药物依赖】

药物控制等级: 帕罗西汀肠溶缓释片不属于受控制的药物。

躯体和精神依赖: 尚未系统地地进行帕罗西汀对动物和人类潜在滥用和依赖性的增加的相关研究。同时,临床试验未显示患者有任何见药物行为倾向。这些研究观察并不系统,也不足以预测中枢神经系统活性的药物一旦上市是否有误用或转为滥用的可能性。因此,应详细评估患者药物滥用的历史,应密切观察有滥用药物的患者出现帕罗西汀肠溶缓释片误用和滥用的征象(例如:发生耐受、增加剂量和滥用行为)。

【药物过量】

自盐酸帕罗西汀速释片在美国上市并在全球范围内(大约在1999年前后)广泛应用以来,共有342例故意或意外的过量用药的报道。这些包括帕罗西汀单用或与其他药物联合应用的药物过量。其中,48例死亡,17例为单用帕罗西汀。8例证实服用帕罗西汀的死亡病例广泛地受到其他情况的干扰,包括合并其他用药或酒精或明显的合并疾病的存在。已知临床结果的145例未死亡病例,大多数都康复未残留后遗症。在临床患者中最大摄入量可能为2000mg(相当于最大日推荐剂量的33倍)。

帕罗西汀过量用药常见的不良事件包括嗜睡、昏迷、恶心、震颤、心悸、混乱、惊厥和眩晕。帕罗西汀过量(或含其他物质)过量的其他值得注意的症状和体征为:瞳孔散大、呕吐(包括癫痫持续状态)、室性心律失常(包括尖端扭转型室性心动过速)、高血压、攻击行为、晕厥、低血压、昏迷、心动过缓、肌张力降低、横纹肌溶解症、肾功能损害急性(包括:肾功能衰竭、肝坏死、黄疸、肝炎和脂肪肝炎)、5-羟色胺综合征、躁狂反应、肌痉挛、急性肾管功能衰竭和尿潴留。

药物过量的处理:

包括治疗抑郁症药物过量的一般处理措施。

确保保持呼吸道的通畅,保证供氧和换气。监测心率和生命体征,支持疗法和对症处理。不推荐使用催吐治疗。如果需要,洗胃适用于摄入药物时间短或有症状的患者,使用大孔胃灌洗管时要注意保持呼吸道的通畅。

应该给予活性炭治疗。由于该药物分布容积大,采用利尿、透析、扩容和血液置换可能有益。尚无帕罗西汀的特异解毒药物。

特别警惕那些可能摄入过量的三环抗抑郁药物的患者,且服用或目前正服用帕罗西汀的患者。在这种情况下,三环类药物原形及其活性代谢产物的蓄积使发生后遗症的可能性增加,并且需要严密医学观察的时间延长(参见**【注意事项】-经细胞色素CYP2D6代谢的药物**)。

在处理用药过量中,要考虑到多种药物合用的可能性。

【临床病理】

药理学

帕罗西汀不损害精神运动功能,不会增强酒精的镇静作用。

与其他选择性5-HT再摄取抑制剂一样,既往接受过单胺氧化酶(MAO)抑制剂或色氨酸的动物服用帕罗西汀时,会出现5-HT受体过度刺激的症状。

行为学和EEG研究表明,当帕罗西汀以高于治疗剂量的5-HT捕获所需剂量的剂量施用,表现出弱毒性。该活化特性不属于“苯丙胺类物质”的特性。

动物研究表明,心血管系统对帕罗西汀具有良好的耐受性。

健康受试者接受帕罗西汀后,血压、心率和ECG无明显临床变化。

研究表明,与抑制去甲肾上腺素再摄取的抗抑郁药不同,帕罗西汀抑制肌乙胺的抗高血压作用大大降低。

药代动力学

口服盐酸帕罗西汀溶液后可被完全吸收。单剂量口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片后,清除半衰期大约为15~20小时,帕罗西汀可完全代谢,且其代谢产物无活性。观察到随剂量的增加药代动力学参数呈非线性表现。帕罗西汀部分经细胞色素P450 2D6代谢,代谢产物主要经肾脏排泄,少量由粪便排泄。尚未在细胞色素P450 2D6缺乏受试者中代谢能力差者)对帕罗西汀的药代动力学行为进行评价。

吸收和分布: 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片含有可降解的聚合物基质(Geomatrix™),用于控制在大约4~5小时期间帕罗西汀的溶出速率。除了控制药物在体内的释放速度外,肠溶包衣可以延迟药物在体内开始释放的时间,待盐酸帕罗西汀肠溶缓释片进入肠道后释放。

口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片可被完全吸收。在一项健康男女性受试者(*n* = 23)的单剂量口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(试验剂量包括:12.5mg、25mg、37.5mg和50mg)的药代动力学试验中,帕罗西汀的峰浓度(C_{max})和AUC_{0-∞}与药物剂量呈非线性关系(这与在盐酸帕罗西汀速释片时所观察到的相似),在四种试验剂量中,C_{max}平均值分别为2.0、5.5、9.9和12.5 ng/mL;AUC_{0-∞}平均值分别为121、261、338和540mg.hr/mL。达峰时间(T_{max})一般在服药后的6~10h,这说明与速释剂型相比肠溶缓释片的吸收速率降低。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(25mg)的生物利用度不受食物的影响。

帕罗西汀广泛地分布于包括中枢神经系统在内的整个机体中,仅有1%存在于血浆中。当浓度为100ng/ml和400ng/ml时,帕罗西汀与血浆蛋白结合率分别约为95%和93%。在临床应用时,帕罗西汀的血药浓度通常低于400ng/mL。在体外,帕罗西汀并不影响苯妥因或华法令与血浆蛋白的结合。

代谢和排泄: 单剂量口服盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(剂量12.5mg、25mg、37.5mg和50mg)后,平均清除半衰期约为1