

增加而增高。报道的症状包括：激越、厌食、焦虑、意识模糊、协调和平衡障碍、疲瘦、头晕、口干、情绪烦躁、肌束颤动、颤抖、头痛、轻躁狂、失眠、恶心、神经质、恶梦、感觉异常(电击样感觉)、嗜睡、出汗、震颤、眼颤和呕吐。

在盐酸文拉法辛其它SNRI/SRI5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂)和SSRI(选择性强5-羟色胺再摄取抑制剂)上市后又陆续有一些停药后不良事件自发的报告。尤其在突然停药时常见有：情绪烦躁、易激、激越、头痛、感觉异常(如电击样)、焦虑、意识模糊、头痛、昏睡、情绪不稳定、定向障碍、轻躁狂、耳鸣和癫痫发作等,以上表现一般均为良性,也有严重停药反应的报告。当患者停用盐酸文拉法辛时,应注意监测可能出现的停药症状,推荐任一剂型的盐酸文拉法辛均应逐渐减量,避免突然停药,且对于患者进行监控,如果在减药和停药过程中出现难以耐受的症状时,可以考虑恢复至先前治疗剂量,随后医生再以较慢的速度减药(见【用法用量】)。

焦虑和失眠

在一项短期、双盲、安慰剂对照的抑郁症研究汇总分析中,与使用安慰剂的患者相比,使用盐酸文拉法辛的患者更容易产生由治疗诱发的焦虑、神经质和失眠。

症状	盐酸文拉法辛 n=1033	安慰剂 n=609
焦虑	6%	3%
神经质	13%	6%
失眠	18%	10%

在I期和II期抑郁症研究中,使用盐酸文拉法辛进行治疗的患者由于焦虑、神经质、失眠导致停药的发生率分别为2%、2%、3%。

体重变化

成年患者:患者服用盐酸文拉法辛若干星期后,出现剂量依赖的体重下降,有6%接受盐酸文拉法辛150mg接受安慰剂治疗及3%接受其他抑制剂治疗的患者体重下降超过5%。然而,对于服用盐酸文拉法辛出现体重下降而停药的情况并不常见(在I期和II期抑郁症试验中的比例只有1%)。

盐酸文拉法辛合并减肥药(如芬特明)的疗效和安全性尚未明确,建议不要合并使用盐酸文拉法辛和减肥药。盐酸文拉法辛也未批准单独或合并用于降低体重的治疗。

儿童患者:儿童患者(6-17岁)接受盐酸文拉法辛治疗期间有体重下降的报告,对于4项盐酸文拉法辛缓释胶囊双盲、安慰剂对照与变量剂量的抑郁症为期的临床研究中的汇总分析显示,盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗的患者体重平均下降0.48kg(n=333),安慰剂组患者的体重下降为0.77kg(n=333),在抑郁症和OAGD的患者中,恰诺思缓释胶囊与安慰剂相比有更多患者体重下降至少达到0.5%。盐酸文拉法辛治疗18%与安慰剂组3.0%,p<0.001,因治疗而引起的饮食症对儿童和青少年患者的影响可能更大,难以评估(见【注意事项】—**一般性注意事项、焦虑的变化**)。

在一项开放的儿童和青少年接受盐酸文拉法辛缓释胶囊6个月治疗抑郁症的研究中,评价药物长期治疗的风险。结果显示,盐酸文拉法辛缓释胶囊的儿童和青少年体重的增加少于那些年龄和性别相匹配的儿童和青少年的预期体重增加值,这种差异在儿童中(<12岁)和在青少年中(>12岁)更为明显。

身高变化

儿童患者:在8周的安慰剂对照OAGD的研究中,盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗的患者(年龄6-17岁)的身高平均增加0.3cm(n=132),安慰剂组平均增加0.4cm(n=132),*p*＝0.041,这种身高增加的差异并不低于<12岁的患者中更为明显。在为期8周安慰剂对照治疗抑郁症的研究中,盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗的患者的身高平均增加0.9cm(n=146),安慰剂组平均增加0.7cm(n=147),在1项为期6个月的抑郁症随访研究中,接受治疗的儿童和青少年身高增加,但低于其年龄和性别相匹配的预期值。年龄<12岁的儿童的这种实际身高与预期身高的差异更大。

食欲的变化

成年患者:通过短期、双盲和安慰剂对照治疗抑郁症的研究的汇总分析,盐酸文拉法辛治疗组比安慰剂组有更多的患者出现食欲减退,分别达到11%和20%。

儿童患者:盐酸文拉法辛缓释胶囊与安慰剂对照治疗的儿童患者中也出现厌食,有10%的儿童在<17岁的患者服用盐酸文拉法辛过程中出现厌食。安慰剂组为3%,没有患者因为厌食和体重下降而停用盐酸文拉法辛缓释胶囊。

诱发疯狂/轻躁狂

儿童患者:近期临床研究显示,服用盐酸文拉法辛的患者中有0.5%发生躁狂或轻躁狂。已上市的其他抗抑郁剂治疗抑郁症时也有少数患者出现躁狂或轻躁狂,和所有的抗抑郁剂药物一样,盐酸文拉法辛应用于有躁狂病史的患者。

低钠血症

在使用SNRI/SRISSRI类药物(包括盐酸文拉法辛)时,可能发生低钠血症。

在大多数情况下,低钠血症是由于抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)引起的,有病例报道血清钠低于110mmol/L。老年患者服用CNS类药物时发生低钠血症的风险可能增加。服用利尿剂的患者和由于其他原因导致的低血容量患者,有较大的风险出现低钠血症(见【老年用药】)。对于出现低钠血症的患者应考虑停用盐酸文拉法辛,并且采取合适的药物干预措施。

低钠血症的症状包括头痛、思想混乱、困倦、记忆损伤、意识模糊、虚弱,可能导致倒地的摇摆不稳,严重或急性的症状包括幻觉、晕厥、癫痫发作、昏迷、呼吸停止和死亡。

癫痫

在上市前的临床研究中,接受盐酸文拉法辛治疗的患者中有0.26%(8/3082)出现癫痫发作。大部分患者(8人中6人)癫痫发作是在给药量为150mg/day或更低时,和其它抗抑郁剂一样,盐酸文拉法辛应用于有癫痫发作病史的患者,当患者癫痫再次发作时应停药。

非典型1-羟色胺受体拮抗剂

SSRI/SRI和SNRI:包括盐酸文拉法辛,可能增加出血事件发生的风险,与阿司匹林、非甾体类的抗炎药、华法林和其它抗凝药合并使用可能会增加该风险。病例报告和流行病学研究(病例对照和队列设计)已经证明与5-羟色胺再摄取的药物与胃肠道出血的关联性,与使用SSRI/SRI和SNRI药物相关的出血事件包括瘀斑、血肿、鼻出血、瘀伤和有生命危险的出血。

盐酸文拉法辛与非甾体抗炎药、阿司匹林或其他任何影响凝血的药物合用时,患者应注意异常出血风险。

血清胆碱酯酶的升高

在一项为期3个月以上的安慰剂对照研究中,接受盐酸文拉法辛治疗的患者中有3.3%出现有临床意义的血清胆碱酯酶的升高,安慰剂组为0.0%(**见不良反应—实验室检测数据变化**)。在长期治疗的患者中血清胆碱酯酶水平。

肾功能损害和嗜酸细胞性肺炎

与使用盐酸文拉法辛治疗相关的间质性肺炎病和嗜酸细胞性肺炎鲜有报告。在有进行性呼吸衰竭、咳嗽或呼吸困难症状的盐酸文拉法辛使用患者应该考虑这些不良事件的可能性,应该对这些患者进行医学评估,并且考虑停用盐酸文拉法辛。

用于有继发疾病的患者

盐酸文拉法辛治疗继发躯体疾病患者的经验有限。盐酸文拉法辛缓释胶囊用于伴有躯体疾病的患者可能会影响血药浓度和药效,必要时需加以调整。

对于近期出现心电图异常或不稳定心电图的患者,缺乏应用盐酸文拉法辛的经验,故难以进行评估。在上市前研究的安慰剂对照临床试验中,对35名接受盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗的患者和285名接受安慰剂治疗的患者进行心电图分析,结果显示,接受盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗的患者QT间期(QTc)相对于基线的变化明显小于安慰剂组(服用盐酸文拉法辛缓释胶囊者约2.47ms,安慰剂组患者约4.1ms)。在一项研究中,接受盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗的患者的心率相对于基线的变化明显高于安慰剂组(服用盐酸文拉法辛缓释胶囊患者的平均心率增加4.7/分钟,安慰剂组平均增加2.4/分钟)。

在一项可变的性研究中,当盐酸文拉法辛的剂量达到200-375mg/d,平均心率高于300mg/d时,服用盐酸文拉法辛的患者的心率平均增加8.5/分钟,而安慰剂组平均增加1.7/分钟。

因为盐酸文拉法辛力加快近期的心肌,应注意可能由于心率增加会危及伴有潜在疾病(如甲状腺功能亢进、心力衰竭或近期的心肌梗死)的患者安全。尤其在其服用盐酸文拉法辛(200mg/d)情况下。

在肾功能不全(GFR=10ml/min)和硬化的患者中,由于盐酸文拉法辛及其代谢产物的清除率降低,消除半衰期延长,因此此应用较小的剂量(见【用法用量】),和其它抗抑郁剂一样,盐酸文拉法辛应用于这些患者。

患者用药信息

医生或其他医疗专业人士应当告知患者,他们的家属和他们的监护人有关使用盐酸文拉法辛片治疗的益处和风险,并且告知他们在正确的用药方法。

应建议患者关注以下内容,并要求他们在服用盐酸文拉法辛时出现这些情况时及时通知医生。

临床体征的变化及自杀风险:应当告知患者,他们的家属和他们的看护者警惕下列症状的出现:焦虑、激越、轻躁狂、失眠、易激惹、激越、攻击性、冲动、静坐不能(精神运动性不安)、轻躁狂、躁狂,其它伴有异常兴奋、抑郁症状或意识、自杀念头。尤其是使用抗抑郁剂治疗的早期增加或减轻时,由于这些变化可能突然发生,因此应当告知患者和他们的看护人每天都要查找这些症状是否出现,应当向患者的医生或医疗卫生专业人士报告这些症状,尤其是出现严重的、突发的或不同于患者主诉的症状,因为这些症状可能增加自杀念和行为的发生率,有密切监测和改变药物治疗的必要。

认知和运动功能的损害

在影响临床研究了盐酸文拉法辛对健康志愿者行为表现的影响。结果显示,虽然文拉法辛不会影响健康志愿者的精神运动性,认知或复杂行为的执行能力,但是任何精神活动药物可能损害判断、思维和运动的执行能力,因此,在明确盐酸文拉法辛不会对这些行为带来负面影响前,患者在驾驶车辆和操纵危险的机器时应谨慎。

眼角膜晶体

医生应告知患者:盐酸文拉法辛可能导致轻度的晶状体放大,而在敏感个体中,可能会引起闭角型青光眼发作。现有青光眼大多为开角型青光眼,因为闭角型青光眼经确诊后可以通过虹膜切除手术治疗,开角型青光眼并非闭角型青光眼的危险因素,患者应考虑进行检查,以确定自己是否是高危的闭角型青光眼,若是则采取预防措施(例如虹膜切除术)。

妊娠

建议患者在治疗期内怀孕或准备怀孕时通知她们的医生。

哺乳

母乳喂养如果是母乳喂养婴儿,应通知她们的医生。

停药/用药

因为药物之间有潜在相互作用的可能,建议患者正在或准备服用任何处方药或非处方药(包括处方药和非处方药)时通知医生。

患者应该对盐酸文拉法辛合并下列药物引起5-羟色胺综合征的风险保持警惕。这些药物包括曲马多、曲马多、色氨酸补充剂和其他5-羟色胺再摄取的精神治疗药物(见【禁忌】和【注意事项】—**警告—5-羟色胺综合征**,以及【药物相互作用】—**中枢神经系统活性物质**)。

患者对于盐酸文拉法辛和非甾体抗炎药、阿司匹林、华法林和其它影响小剂量凝血的药物合用时应谨慎,因为这些药物和影响5-羟色胺再摄取的精神治疗药物合用与出血风险增加相关(见【注意事项】—**一般性注意事项**,异常出血)。

酒精

尽管盐酸文拉法辛不会增加酒精引起的精神和运动技能的损害,但建议患者服用盐酸文拉法辛时应谨慎。

建议当患者出现皮疹、荨麻疹和与过敏有关的表现时通知他们的医生。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

孕妇使用盐酸文拉法辛的安全性尚未建立,如果在治疗期间发生怀孕症状,应告知医生,应告知医生关于妊娠的益处和可能的风险时予以使用本品,如果文拉法辛一直用于分娩或分娩前,应考虑对新出生儿出现的药物反应,某些第7至第9个月以后暴露于文拉法辛的新生儿已有需要停药、呼吸支持或延长住院的并发症发生,这些并发症会在新生儿出生后立即发生,并有药理学依据支持,妊娠期间使用SSRI,尤其是在妊娠后期,可增加新生儿持续性高血压(PPHN)的风险,尽管尚无研究探索PPHN与SNRI治疗的相关性,但是考虑到盐酸文拉法辛的相关作用机制(即抑制5-羟色胺的重吸收),不能排除盐酸文拉法辛的该潜在风险。

如果母亲在妊娠后期使用了SSRI/SSRI,新生儿可能发生下列症状:易激惹、震颤、肌力减低、持续哭闹和吸吮及睡眠困难,这些症状可能是在5-羟色胺受体激动或暴露症状所致,在大多数情况下,这些并发症在分娩后立即出现或在分娩后24小时内出现。

产程和分娩

盐酸文拉法辛对于人类产程和分娩过程的作用不明。

哺乳期妇女

尽管盐酸文拉法辛和ODV可由母乳喂养,曾有上市后报告称母乳喂养婴儿易哭、易激惹和睡眠节律异常,停止母乳喂养后也报告与盐酸文拉法辛停药后一致的症状,因为盐酸文拉法辛对哺乳的胎儿有潜在严重不良反应的可能,必须考虑母乳喂养的必要性,并在停止哺乳和停药之间作出选择。

【儿童用药】

18岁以下的儿童和青少年不应使用,盐酸文拉法辛用于儿童的安全性和有效性尚未得到证实(见【警告】和【注意事项】—**警告**,临床症状的延迟性出现),尽管在盐酸文拉法辛的适应症(MDD)的66个儿童患者中的2项安慰剂对照试验,以及患有中度抑郁障碍(GAD)的793个儿童患者中的2项安慰剂对照试验中已用到盐酸文拉法辛缓释胶囊,但以上数据尚不足以支持该药适用于儿童患者。

当患者在儿童或青少年中使用盐酸文拉法辛片剂时,可能根据临床需求开发新的风险。

尽管尚无研究直接评估盐酸文拉法辛缓释胶囊对儿童和青少年安全性和有效性的信息,其他已有研究提示盐酸文拉法辛缓释胶囊可能对儿童和青少年带来不良的影响(见【注意事项】—**一般性注意事项**,身高的变化和体重的变化),当决定给儿童患者使用盐酸文拉法辛,尤其是长期用药时,建议定期监测体重和身高,儿童患者连续使用盐酸文拉法辛缓释胶囊进行慢性治疗超过6个月的青少年缺乏系统性评估。

与成年患者类似,在儿童和青少年患者(6-17岁)中观察到血压和胆固醇升高,因此,对成年患者的注意事项适用于儿童患者(见【注意事项】—**警告—持续性高血压**,以及【注意事项】—**一般性注意事项**,血清胆固醇的升高)。

【老年用药】

在服用盐酸文拉法辛治疗2897名抑郁症患者中的临床2期3期研究中,12%(357名)的患者年龄在65岁以上,文拉法辛在老年患者和年轻患者中的安全性和有效性总体上无差异,在其他已报道的临床试验中,临床症状方面也没有差异,然而,不能排除有些老年患者对药物更敏感的可能性,老年患者使用SSRI/SRI类药物包括盐酸文拉法辛临床低体重的发生相关,并且发生该不良反应的风险更高(见【注意事项】—**一般性注意事项**,低钠血症)。

文拉法辛和ODV在老年患者中的药代动力学无实质性变化(见【药代动力学】),无需根据患者的年龄调整药物的剂量,当然在有其他常见于老年人的临床状况如肾功能或肝功能不全时,应适当调整(见【用法用量】)。

【药物相互作用】

通过复杂的相互作用,文拉法辛有可能和其它药物产生潜在的相互作用。

酒精

15例男性健康志愿者服用文拉法辛150mg/天,后单次摄入酒精(0.5g/kg),未对文拉法辛和ODV的药动力学带来影响,另外,在上述人群中规则服用盐酸文拉法辛未加酒精引起的精神和心理状态的改变。

西咪替丁

在18例健康志愿者中合并使用盐酸文拉法辛和西咪替丁会抑制盐酸文拉法辛的首过代谢,口服盐酸文拉法辛的清除率降低约43%,药物的AUC增加约60%,当合并使用西咪替丁对ODV的代谢没有影响,因为ODV在血液循环中的浓度高于盐酸文拉法辛,因此盐酸文拉法辛和ODV老年人的药理学仅有很轻增强,对于大多数成人不必调整药物的剂量,但对于先前有高血压、老年和肝肾功能不全的患者来说,盐酸文拉法辛和西咪替丁的相互作用可能会更显著,应该慎用。

地西洋

18例健康志愿者口服150mg/天盐酸文拉法辛达到稳态的条件下,单次服用10mg的地西洋对盐酸文拉法辛和ODV的药动力学均无影响,盐酸文拉法辛对地西洋及其活性代谢产物的代谢也无任何影响,对地西洋引起的精神和心理状态的改变也无影响。

氟哌啶醇

24例健康志愿者口服150mg/天盐酸文拉法辛达到稳态的条件下,单次服用2mg的氟哌啶醇:氟哌啶醇的总口服清除率(CI/F)降低42%,AUC增加70%,此外,盐酸文拉法辛和氟哌啶醇合并用药时,氟哌啶醇最大血药浓度(C_{max})增加88%,但是氟哌啶醇的消除半衰期(t_{1/2})没有变化,目前这种变化的机制仍不明确。

锂盐

口服150mg/天盐酸文拉法辛达到稳态的条件下,单次服用500mg的锂盐对盐酸文拉法辛和ODV的药动力学均无影响,盐酸文拉法辛对锂盐的代谢也无影响(另见中枢神经系统活性药物)。

血浆蛋白结合率高的药物

盐酸文拉法辛是一个蛋白结合率较低的药物,因此,盐酸文拉法辛不可能使其它蛋白结合率高的药物的清除率及升高。

干扰抗凝药物的药效(如非甾体抗炎药、阿司匹林和华法林)

口服5-羟色胺再摄取在凝血过程中起了重要的作用,病例对照和队列设计的流行病学研究证实这些药物与凝血药物联合使用可以导致5-羟色胺再吸收,并且一旦凝血系统的发生显示非甾体抗炎药或阿司匹林与精神药物合并使用时可能增加出血的风险,在SSRI和SNRI与华法林合并使用时,有报道会改变抗凝效应,包括出血的增加,使用华法林的患者开始或中断盐酸文拉法辛治疗时应谨慎监测。

抑制细胞色素P450酶的药物

细胞色素P450酶:体外和体内的研究证实盐酸文拉法辛主要由CYP2D6酶代谢为有活性的代谢产物ODV,CYP2D6酶为一种负责基因多态性的同工酶,对多种中枢抑制药具有代谢活性,因此,抑制CYP2D6代谢活性的药物和盐酸文拉法辛之间存在潜在的药物相互作用,虽然两种咪唑啉部

分抑制CYP2D6对盐酸文拉法辛的代谢活性,结果导致盐酸文拉法辛血药浓度升高,ODV的血浆浓度降低,但是活性物质的总反应不受影响(盐酸文拉法辛加ODV),此外,在一项包含CYP2D6活性代谢反应和CYP2D6抑制剂对盐酸文拉法辛的临床试验中,活性物质的总浓度(盐酸文拉法辛加ODV)在两组受试者中相似,因此盐酸文拉法辛和抑制CYP2D6的药物合用时无需调整剂量。

酮康唑

在一项药代动力学研究中,给予酮康唑100mg(一日二次)两天后给予单剂盐酸文拉法辛50mg,受试者(CYP2D6的快代谢反应者,EM,n=14)型或2mg酮康唑治疗(PM,n=0)型的盐酸文拉法辛和ODV的血药浓度都升高,对于加快代谢反应(EM)的受试者,盐酸文拉法辛C_{max}升高26%,而对于减慢代谢反应(PM)的受试者,盐酸文拉法辛C_{max}升高48%,对于加快代谢反应(EM)和减慢代谢反应(PM)的受试者,ODV的C_{max}分别升高14%和21%。

对于加快代谢反应(EM)的受试者,盐酸文拉法辛AUC升高46%和2%,而对于减慢代谢反应(PM)的受试者,盐酸文拉法辛AUC升高70%(PM范围在+2%-206%)。对于加快代谢反应(EM)和减慢代谢反应(PM)的受试者,ODV的AUC分别升高23%和33%(PM范围在-38%-105%)。盐酸文拉法辛和ODV的联合AUC平均增加大约23%的EM和33%的PM(PM的范围为-4%-194%)。

合并使用CYP3A4抑制剂和盐酸文拉法辛可能会升高盐酸文拉法辛和ODV水平,因此,当合并使用CYP3A4抑制剂和盐酸文拉法辛时应谨慎。

CYP3A4抑制剂

在体外,文拉法辛更易经CYP3A4代谢成为较小的,更小活性的代谢物,N-去甲基文拉法辛,由于相较于CYP2D6,CYP3A4通常是盐酸文拉法辛代谢的一条小通路,因此抑制CYP3A4代谢的药物和盐酸文拉法辛在临床上有着显著相互作用的可能性很小。

盐酸文拉法辛主要的代谢酶是CYP2D6和CYP3A4,尚无盐酸文拉法辛与同时抑制CYP2D6和CYP3A4酶的药物合用的研究,当盐酸文拉法辛与CYP2D6和CYP3A4同时抑制剂联合使用时需谨慎。

经细胞色素P450酶代谢的药物

CYP2D6:体外研究显示盐酸文拉法辛对CYP2D6的抑制作用较弱,这在盐酸文拉法辛和氟西汀对药物右美沙芬(经CYP2D6代谢成为去甲右美沙芬)的代谢影响的对照研究中也得到证实,咪咪唑啉、盐酸文拉法辛对丙咪唑啉和二羟丙咪唑啉的药物动力学没有影响,但盐酸文拉法辛使地昔帕明的AUC、C_{max}和t_{1/2}升高约5%。二羟地昔帕明的AUC可升高至2.5倍(给予盐酸文拉法辛37.5mg,给药间隔12h)至3.5倍(给予盐酸文拉法辛75mg,给药间隔12h),丙咪唑啉不影响盐酸文拉法辛和ODV的代谢,二羟地昔帕明对盐酸文拉法辛的临床意义尚不明。

美托洛尔:一项药代动力学相互作用研究中,同时给予15名健康志愿者盐酸文拉法辛(每8小时给药50mg)和地西洋10mg(每24小时给药100mg)连续5天,显示美托洛尔的血药浓度升高约40-40%,而活性代谢产物α-羟美托洛尔的血药浓度没有受到影响。

美托洛尔不改变盐酸文拉法辛或其活性代谢产物ODV的药代动力学特征。

在临床研究中,盐酸文拉法辛会降低美托洛尔降低血压的作用,该效应与高血压患者的临床关联性不明确,当合并使用美托洛尔和盐酸文拉法辛时应谨慎。

在某些患者中,盐酸文拉法辛治疗与血压升高呈剂量相关性,建议患者在服用盐酸文拉法辛时应定期监测血压(见【注意事项】—**警告**)。

利培酮:口服盐酸文拉法辛150mg/天未达到稳态前,单次口服1mg利培酮,文拉法辛会轻度抑制利培酮(经CYP2D6酶代谢)代谢为活性代谢产物,单次利培酮,导致利培酮的AUC增加约32%,但是合并盐酸文拉法辛对总体活性部分(利培酮和二羟利培酮)的药物动力学特征无明显影响。

CYP2A4:在体外实验条件下,盐酸文拉法辛抑制CYP2A4的活性,这在人体的药物相互作用研究中得到证实,盐酸文拉法辛不抑制阿司咪唑、地西洋和特非那丁等CYP3A4酶底物的代谢。

地西洋:在一项健康志愿者的研究中,口服盐酸文拉法辛150mg/天未达到稳态时,盐酸文拉法辛和ODV的活性,临床意义尚不明。

CYP1A1:在体外实验条件下,盐酸文拉法辛不抑制CYP1A1,这在人体的药物相互作用研究中得到证实,盐酸文拉法辛不抑制利培酮(一种CYP1A1底物)的代谢。

CYP2C9:在体内实验条件下,盐酸文拉法辛不抑制CYP2C9,在体内,口服盐酸文拉法辛(75mg,给药间隔12h,连续5天),不影响单剂量500mg的甲萘萘酮药代动力学特征或由CYP2C9代谢为4-羟甲萘萘酮。

CYP2C19:盐酸文拉法辛不影响主要由CYP2C19代谢的地西洋的代谢(见地西洋)。

单胺氧化酶抑制剂

【禁忌】

中枢神经系统活性药物:与前述治疗的相关药物外,盐酸文拉法辛和其它中枢神经系统活性药物合用的风险缺乏系统评估,因此,当盐酸文拉法辛和其它中枢神经系统活性药物合用时应谨慎。(见【禁忌】—**警告**,5-羟色胺综合征)

5-羟色胺综合征:使用盐酸文拉法辛治疗时,可能发生5-羟色胺综合征,因此应谨慎使用,尤其是在与下列药物合用使用,其它作用有5-羟色胺递质系统底物,包括哌甲酯,尤其SNRI和拟交感药(如苯丙胺、可逆性选择抑制剂MAOI)、锂盐、西布曲明、曲马多、亚胺唑素和二甲氧甲苯(AMT)和拟交感药(如生素,可逆性选择抑制剂)。如果临床上有多项因素,要合并使用盐酸文拉法辛和以上药物,应密切观察患者,特别是在治疗初期和剂量增加时(见【禁忌】和【注意事项】—**警告**,5-羟色胺综合征),不建议盐酸文拉法辛和色氨酸补充剂合用(见【禁忌】和【注意事项】—**警告**,5-羟色胺综合征)。

当但在上市前研究中没有合并使用SSRI和曲坦引起的5-羟色胺综合征,如果临床上需要同时使用盐酸文拉法辛和曲坦,建议仔细观察患者,尤其在治疗初期和增加剂量时(见【注意事项】—**警告**,5-羟色胺综合征)。

药物实验室测试相互作用

有报告称文拉法辛患者服用盐酸文拉法辛后尿免疫测定筛查试验出现苯环利定(PCP)和苯丙胺假阳性的结果,这是由于该药物筛查缺乏特异性,使用盐酸文拉法辛数日内筛查试验也可能出现假阳性的结果,气相色谱法/质谱分析法经确证筛查可区分盐酸文拉法辛与苯环利定(PCP)这两种药。

电抽搐治疗

目前尚无临床资料提示盐酸文拉法辛合并电抽搐的益处,上市后出现的药物相互作用报告见【不良反应】。

【药物过量】

人类数据

包括盐酸文拉法辛上市前的研究在内,共有14例盐酸文拉法辛(单用,或与其它药物和/或酒精联合)急性药物过量的报道,大部分的药物服用盐酸文拉法辛的剂量高于数倍的常用剂量,服用量中的3例患者服用剂量分别为15g、2.75g和2.5g的盐酸文拉法辛,另外2例患者服用盐酸文拉法辛剂量分别达到24和35μg/mL,ODV的浓度分别为3.37和1.30μg/mL,未得到服用6.75g药物患者的血浆盐酸文拉法辛血液浓度,所有的14例患者均康复并无患者,大部分患者无临床症状,余下的患者中,腹痛是最常见的症状,观察到服用2.75g盐酸文拉法辛的患者有2次全身性的抽搐,Cl与心率加快(40ms)持续时间延长至300sec,在其他患者中有2例经轻度恶心-呕吐过的报告。

盐酸文拉法辛上市后的使用,盐酸文拉法辛药物过量多发于与其它药物和/或酒精合用,药物过量最常见的不良反应事件包括:心动过速,意识水平改变(从嗜睡到昏迷),瞳孔扩大,惊厥和呕吐,其它可能的不良反应包括:心电图变化(例如,QT间期延长,交变传导阻滞和QRS延长),急性心动过速,心动过缓,低血压,横纹肌溶解,酸中毒,肝肾衰,5-羟色胺综合征和死亡,公开发表的回顾性研究报告指出,与5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类似药物相比,盐酸文拉法辛过量可能与致死风险的升高有关,但其过量引起的致死风险较三环类抗抑郁剂低,流行病学研究显示,与使用SSRI的患者相比,使用盐酸文拉法辛的患者存在较高的自杀风险,盐酸文拉法辛过量导致死亡的风险增加归因于盐酸文拉法辛血液浓度所产生毒性以及使用盐酸文拉法辛的患者群的其他特征,但其程度尚不清楚,医生在开始处方时应给出盐酸文拉法辛的最小包装量,同时处理进行有效管理,以减少盐酸文拉法辛过量的危险。

药物过量的处理

处理措施应包括其他抗抑郁剂过量的常规一般处理措施。

保证气道通畅和适当的氧合作用,监测心率和生命体征,采用一般性的支持和对症治疗,不推荐采用洗胃,对于出现症状或服药不久的患者可采用具有适当气道保护的大口径胃管进行治疗,可使用活性炭,当患者服用有较大的分布容积、强利尿、透析、血液灌注以及换血疗法可能无效,不能向无经验的解毒者。

在药物管理管理中,应考虑同时服用多种药物的可能,医生应电话联系毒物控制中心,了解更多有关治疗药物过量的信息,医生应联系毒物控制中心获取进一步的信息。

【药理学】

药理学作用

盐酸文拉法辛的抗抑郁作用机制被认为与其增强中枢神经系统(CNS)神经递质的活性有关,临床前研究表明盐酸文拉法辛及其主要活性代谢产物N-去甲基文拉法辛(ODV)是5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,并且对多巴胺的再摄取也有轻度的抑制作用,体外试验显示,盐酸文拉法辛和ODV对乙酰胆碱毒蕈碱受体亚型1-11组受体,α1-肾上腺素能受体无明显影响,而以上受体的药理学活性可能与其它精神活性药物各种不良反应(如抗胆碱能、癫痫发作和心血管不良反应)有关,盐酸文拉法辛和ODV对单胺氧化酶(MAO)无抑制作用。

毒理学研究

急性性

小鼠经口服盐酸文拉法辛剂量高达120mg/kg/天(以bm/kg为单位,是最大推荐人用剂量的16倍,以mg/m²为单位,是最大推荐人用剂量的1.7倍)连续18个月,小鼠经口服盐酸文拉法辛剂量高达120mg/kg/天(雄性大鼠和雌性大鼠盐酸文拉法辛血液浓度分别为最大推荐人用剂量时口服药浓度的1倍和6倍,但0-去甲基文拉法辛水平低于人体)连续24个月,在小鼠和大鼠中未观察到发生率增加。

慢性毒性

盐酸文拉法辛及其在人体中的主要代谢物0-去甲基文拉法辛(ODV)在 Ames试验(沙门氏菌回复突变试验),或CHO/HGPRT哺乳动物细胞正向基因突变试验试验结果均为阴性,盐酸文拉法辛在BALB/c-3T3鼠淋巴细胞转化试验,CHO细胞姐妹染色体交换试验,体内大鼠骨髓染色体畸变试验中结果均为阴性,0-去甲基文拉法辛在体外CHO细胞染色体畸变试验中呈阴性,0-去甲基文拉法辛在体内大鼠骨髓染色体畸变试验中具有致染色体畸变作用(以bm/kg为单位,为最大推荐人用剂量的200倍,以mg/m²为单位时,是最大推荐人用剂量50倍),无作用的最大剂量为人类剂量的67倍(ODV)或17倍(mg/m²)。

生殖毒性

大鼠生殖毒性研究表明,雄性和雌性大鼠经口服给药,剂量为最大推荐剂量(225mg/day)的2倍(以bm/m²为单位),未见盐酸文拉法辛对生殖力的影响。

然而,在一项研究中,雄性和雌性大鼠配种和妊娠期期间给药予0-去甲基文拉法辛(ODV,盐酸文拉法辛在人体中的主要代谢物)可见生育力降低,此时ODV的暴露量(AUC)约为盐酸文拉法辛人用剂量225mg/day时的2-3倍。

妊娠

妊娠作用—C类药物

给予大鼠口服和静脉注射盐酸文拉法辛(以bm/kg剂量)当于最大推荐剂量的11倍(大鼠)和12倍(小鼠);或剂量(以mg/kg换算)相当于最大推荐人用剂量的2.5倍(大鼠)和4倍(小鼠),盐酸文拉法辛没有致畸作用,然而如果在妊娠期间接受盐酸文拉法辛治疗,会导致流产,会使仔鼠的体重下降,死胎的比率增多,同时也在妊娠第5天,仔鼠的死亡率也上升,仔鼠死亡的上升原因不明,当药物剂量相当于最大推荐剂量的10倍(以bm/kg剂量)或2.5倍(以mg/kg换算)时会显示出这种影响,当盐酸文拉法辛的剂量相当于最大推荐人用剂量的1.4倍(以bm/kg换算)或0.25倍(以mg/m²换算)则不会引起仔鼠死亡率增加,目前,在孕妇中尚无适当的,对良好的影响的,动物的生殖学研究结果不一定能预示人体的反应,故,除非必须,盐酸文拉法辛不应应用于孕妇。

非致畸作用

妊娠后期(3-4天)的胎鼠暴露于盐酸文拉法辛,其它SNRI(5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂)SSRI(5-HT再摄取抑制剂)抑制作用,分娩后发育环境不佳,分娩后发育障碍,呼吸支持和管饲喂养,并发生在各分娩期时出现,已有报道的盐酸文拉法辛副作用包括嗜睡、紫绀、肌张力增高/降低、体温不恒定、喂养困难、呕吐、低血糖、反射亢进、震颤、兴奋和攻击行为,这些表现与SSRI/SRI/NRI的致畸性作用相似,也可能是一种停药综合征,需要注意的是部分个体的临床表现与5-HT综合征相似(见【药物相互作用】—**中枢神经系统活性药物**),当孕期3个月的孕妇使用盐酸文拉法辛时,医生应仔细权衡治疗的利弊(见【用法用量】)。

【药代动力学】

盐酸文