

核准日期：2021年10月26日

修改日期：2021年12月30日

合源® 思源清®

## 盐酸托莫西汀胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警示语：儿童和青少年的自杀观念**

在患有注意缺陷/多动障碍（ADHD）的儿童或青少年中进行的短期研究发现，盐酸托莫西汀胶囊的使用增加了产生自杀观念的风险。考虑使用本品的儿童或青少年患者需要权衡临床风险，ADHD的共存疾病可能与增加出现自杀观念和/自杀行为的风险有关。开始治疗的患者需要密切监测自杀相关的（自杀观念和自杀行为）行为变化、临床恶化或行为异常改变。建议家人和照顾者进行密切观察并与处方者沟通。本品批准用于儿童和青少年患者。本品没有被批准用于治疗抑郁症。

在儿童和青少年中进行的关于盐酸托莫西汀胶囊的短期（6到18周），安慰剂对照临床试验（共12项试验，超过2200名患者，包括11项ADHD研究和1项遗尿症研究）的联合分析显示：那些接受盐酸托莫西汀胶囊治疗的患者在治疗的早期具有更高的产生自杀观念的风险。在接受盐酸托莫西汀胶囊治疗的患者中，其产生自杀观念的平均风险为0.4%（5/1357患者），而使用安慰剂治疗的患者（851名患者）没有这一风险。这些试验没有发生自杀事件。

### 【药品名称】

通用名：盐酸托莫西汀胶囊

英文名：Atomoxetine Hydrochloride Capsules

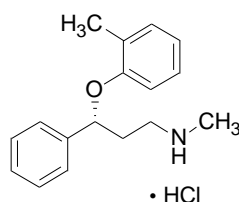
汉语拼音：Yansuan Tuomoxiting Jiaonang

### 【成份】

活性成份：盐酸托莫西汀

化学名称：(-)-N-甲基-3-苯基-3-(O-甲苯氧基)丙胺盐酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO·HCl

分子量：291.82

【性状】本品为胶囊剂，内容物为白色或类白色粉末。

【适应症】

盐酸托莫西汀用于治疗儿童和青少年的注意缺陷/多动障碍（ADHD）。

【规格】25mg(按 C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO 计)。

【用法用量】

**急性期治疗**

体重不足 70 公斤的儿童和青少年用量-开始时，盐酸托莫西汀的每日总剂量应约为 0.5mg/kg，并且在 3 天的最低用量之后增加给药量，至每日总目标剂量，约为 1.2mg/kg，可每日早晨单次服药或早晨和傍晚平均分为两次服用。剂量超过 1.2mg/kg/日未显示额外的益处。

对儿童和青少年，每日最大剂量不应超过 1.4mg/kg 或 100mg，选其中较小的一个剂量。

体重超过 70 公斤的儿童、青少年和成人用量-开始时，盐酸托莫西汀每日总剂量应为 40mg，并且在 3 天的最低用量之后增加给药量，至每日总目标剂量，约为 80mg，每日早晨单次服药或早晨和傍晚平均分为两次服用。再继续使用 2 至 4 周后，如仍未达到最佳疗效，每日总剂量最大可以增加到 100mg，没有数据支持在更高剂量下会增加疗效。

对体重超过 70kg 的儿童和青少年以及成人，每日最大推荐总剂量为 100mg。

**维持/长期治疗**

通常认为 ADHD 患者可能需要长期治疗。在一项对照试验中，儿科患者（6-15 岁）在使用 1.2-1.8mg/kg/日剂量范围获得应答后，服用本品维持治疗存在益处。在该试验中，维持治疗阶段的盐酸托莫西汀剂量一般与患者在开放研究阶段获得应答的剂量相同。如果医生选择长期使用盐酸托莫西汀，应定期评估该患者长期治疗的临床获益。

**一般用药须知**

盐酸托莫西汀可与食物同服或分开服用。

盐酸托莫西汀停止治疗时，不需逐渐减量。

盐酸托莫西汀胶囊不能打开服用，应该整粒服用。

尚未系统评价单次服药剂量超过 120mg 或每日总剂量超过 150mg 的安全性。

肝功能损伤患者的剂量调节-伴肝功能不全（HI）的 ADHD 患者的剂量调节建议如下：中度 HI 患者（Child-Pugh ClassB），初始和目标剂量应降至常规用量（对不伴 HI 的患者）的 50%。重度 HI 患者（Child-Pugh ClassC），初始和目标剂量应降至常规用量的 25%（见【注意事项】项下特殊人群）。

与强 CYP2D6 抑制剂联合使用或已知的 CYP2D6 弱代谢型（Poor metabolizers,PM）患者用药的剂

量调节-服用强 CYP2D6 抑制剂如帕罗西汀、氟西汀、奎尼丁，或已知的 CYP2D6 PM 患者，且体重不足 70 公斤的儿童和青少年，盐酸托莫西汀的初始剂量应为 0.5mg/kg/日；只有当 4 周后症状未见改善并且初始剂量有很好的耐受性时，才增加至通常的目标剂量 1.2mg/kg/日。

服用强 CYP2D6 抑制剂如帕罗西汀、氟西汀、奎尼丁，且体重超过 70 公斤的儿童和青少年，盐酸托莫西汀的初始剂量应为 40mg/日，如果 4 周后症状未见改善并且初始剂量有很好的耐受性，仅可增加至通常的目标剂量 80mg/日。

#### **注意缺陷/多动障碍的诊断注意事项：**

ADHD (DSM-IV) 诊断是指在 7 岁以前，表现多动-冲动或注意力障碍症状，并引起功能损伤。症状必须是持续的、必须比同等发育水平的个体的常见表现更严重、必须引起有临床意义的功能受损，如生活、学习或工作能力等受损、必须表现在 2 个或以上的场所，如学校（或单位）和家中。症状不能源于其他精神疾病。

关于 ADHD 的明确的病因学还不清楚，也没有单独的诊断性测试。充分的诊断不仅需要利用医学的，还要运用特殊心理学、教育和社会的资源。学习可能受到影响，也可能不受影响。诊断必须建立在患者完整的病史和全面的评价基础上，不能只依据 DSM-IV 中所要求的临床表现。

对于注意障碍型，至少有下列中 6 个症状，并且必须持续至少 6 个月：缺少对细节的注意/粗心所致的错误、缺乏持续注意力、难以认真听讲、不能坚持完成任务、缺乏组织性、回避需要持久脑力活动的任务、丢东西、容易注意分散、健忘。对于多动-冲动型，至少有下列中 6 个症状，并且必须持续至少 6 个月：坐立不安/辗转不安、离开座位、在不适当的场合奔跑或爬上爬下、难于进行安静活动、“忙碌或不停活动”、讲话太多、经常插话、很难排队等候、干扰他人。对于混合型，应符合注意力障碍和

#### **综合治疗计划的需要：**

对于这种病症的患者，盐酸托莫西汀是 ADHD 整体治疗计划的一部分，还应包括其他方法（心理的、教育的、社会的）。对于本病症，药物治疗可能不适合于所有患本病症的患者。药物治疗不适用于 ADHD 症状继发于环境因素和/或其他原发性精神疾病（包括精神病）的患者。对于被诊断为该病的儿童和青少年，进行适当的教育是必要的，心理社会干预常有帮助。当单独的治疗方法不充分时，医生要根据患者症状持续的时间和程度对其进行药物治疗。

#### **【不良反应】**

#### **临床试验经验**

临床试验中 5382 名儿童或青少年 ADHD 患者及 1007 名成人 ADHD 患者服用本品。ADHD 临床试验期间，1625 名儿童和青少年治疗一年以上，2529 名儿童和青少年治疗超过 6 个月。

由于开展临床试验的条件差异较大,所以不能将一种药物在临床试验中观察到的不良反应率与另一种药物在临床试验中观察到的不良反应率直接进行比较,可能无法反映实践中所观察到的不良反应率。

### 儿童和青少年临床试验

儿童和青少年临床试验中因不良反应引起停药的原因-儿童和青少年短期安慰剂对照试验中, 3.0% (48/1613) 的托莫西汀组患者和 1.4% (13/945) 的安慰剂患者因不良反应而停药。全部研究中(包括开放研究和长期研究), 6.3% 强代谢型 (EM) 患者和 11.2% 弱代谢型 (PM) 患者因一种不良反应而停药。本品治疗的患者中, 超过 1 名患者报告因易激惹 (0.3%, N=5)、嗜睡 (0.3%, N=5)、攻击性 (0.2%, N=4)、恶心 (0.2%, N=4)、呕吐 (0.2%, N=4)、腹痛 (0.2%, N=4)、便秘 (0.1%, N=2)、疲劳 (0.1%, N=2)、感觉异常 (0.1%, N=2)、头痛 (0.1%, N=2) 而停药。

癫痫发作-本品尚未在儿科癫痫患者中进行过系统评估, 这是因为上市之前产品的临床试验中将这些患者排除。临床开发计划中, 0.2% (12/5073) 的儿童出现癫痫发作, 平均年龄 10 岁(范围 6~16 岁)。临床试验中弱代谢型患者癫痫发作风险为 0.3% (1/293), 而强代谢型患者的癫痫发作风险为 0.2% (11/4741)。

儿童和青少年短期安慰剂对照试验中的常见不良反应-表 1 列出了与服用本品相关(发生率 2% 或更高)且在安慰剂治疗患者中未见相应发生率的常见不良反应(托莫西汀组发生率大于安慰剂组)。除了表 2 中根据统计意义 Breslow-day 测试选择的某些特定不良反应的 BID 及 QD 试验结果外, 其他 BID 试验与 QD 试验的结果相似。托莫西汀治疗组患者最常见的不良反应(发生率 5% 或更高, 至少是安慰剂组的 2 倍, BID 给药或 QD 给药)为恶心、呕吐、疲劳、食欲下降、腹痛和嗜睡(见表 1 和表 2)。

ADHD 临床试验(对照试验和非对照试验)的补充数据显示, 大约 5%-10% 的儿科患者可能出现心率 ( $\geq 20$  次/分钟) 或血压 ( $\geq 15 \sim 20$  mmHg) 的重要临床变化。

表 1: 儿童和青少年短期试验(最长 18 周)中托莫西汀相关的常见治疗期间不良反应

不良反应 <sup>a</sup>	报告不良反应的患者百分比	
	托莫西汀 (N=1597)	安慰剂 (N=934)
<b>胃肠道系统疾病</b>		
腹痛 <sup>b</sup>	18	10
呕吐	11	6
恶心	10	5
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
疲乏	8	3
易激惹	6	3

非预期治疗反应	2	1
<b>各类检查</b>		
体重降低	3	0
<b>代谢与营养类疾病</b>		
食欲下降	16	4
厌食	3	1
<b>各种神经系统疾病</b>		
头痛	19	15
嗜睡 <sup>c</sup>	11	4
头晕	5	2
<b>皮肤与皮下组织类疾病</b>		
皮疹	2	1

<sup>a</sup> 至少 2%托莫西汀治疗患者报告出现反应，且多于安慰剂组。下列反应未达到本标准，但托莫西汀治疗患者报告的反应人数多于安慰剂组，且可能与使用托莫西汀治疗有关：血压升高，早醒（终期失眠症），潮红，瞳孔放大，窦性心动过速，乏力，心悸，情绪波动，便秘，消化不良。至少 2%托莫西汀治疗患者报告发生下列反应，且人数等于或少于安慰剂组患者：咽喉疼痛，失眠（失眠包括失眠、入睡困难、睡眠维持困难）。下列反应未达到本标准，但显示出剂量相关的统计意义：瘙痒。

<sup>b</sup> 腹痛包括：上腹痛，腹痛，胃部不适，腹部不适，上腹部不适。

<sup>c</sup> 嗜睡包括：镇静，嗜睡。

**表 2：儿童和青少年短期试验（最长 18 周）中托莫西汀相关的常见治疗期间不良反应**

不良反应	BID 试验报告反应的患者百分比		QD 试验报告反应的患者百分比	
	托莫西汀 (N=715)	安慰剂 (N=434)	托莫西汀 (N=882)	安慰剂 (N=500)
<b>胃肠系统疾病</b>				
腹痛 <sup>a</sup>	17	13	18	7
呕吐	11	8	11	4
恶心	7	6	13	4
便秘 <sup>b</sup>	2	1	1	0
<b>全身性疾病</b>				
疲乏	6	4	9	2

精神疾病				
情绪波动 <sup>c</sup>	2	0	1	1

<sup>a</sup>腹痛包括：上腹痛，腹痛，胃部不适，腹部不适，上腹部不适。

<sup>b</sup>便秘在 Breslow-Day 测试中未达统计意义，但因药理学情况而包含在表中。

<sup>c</sup>情绪波动在 Breslow-Day 测试中未达 0.05 统计意义水平，但 P 值<0.1（趋势）。

至少 2%的儿童和青少年 CYP2D6 PM 患者出现下列不良反应，且 PM 患者的发生率统计学显著高于 CYP2D6 EM 患者：失眠（PM 患者 11%,EM 患者 6%）；体重降低（PM 患者 7%，EM 患者 4%）；便秘（PM 患者 7%，EM 患者 4%），抑郁<sup>1</sup>（PM 患者 7%,EM, EM 患者 4%）；震颤（PM 患者 5%，EM 患者 1%）；表皮脱落（PM 患者 4%，EM 患者 2%）；睡眠维持困难（PM 患者 3%，EM 患者 1%）；结膜炎（PM 患者 3%，EM 患者 1%）；晕厥（PM 患者 3%，EM 患者 1%）；早醒（PM 患者 2%，EM 患者 1%）；瞳孔放大（PM 患者 2%，EM 患者 1%）；镇静（PM 患者 4%，EM 患者 2%）。

<sup>1</sup>抑郁包括：抑郁，重度抑郁，抑郁症状，抑郁情绪，烦躁不安。

### 成人临床试验

成人短期安慰剂对照试验中因不良反应停药的原因-成人短期安慰剂对照试验中，11.3%（61/541）托莫西汀组患者和 3.0%（12/405）安慰剂组患者因不良发应停药。托莫西汀治疗患者中，1 名以上患者报告因失眠（0.9%，N=5），恶心（0.9%，N=5），头痛（0.6%，N=3），疲乏（0.6%，N=3），焦虑（0.4%，N=2），勃起功能障碍（0.4%，N=2），情绪波动（0.4%，N=2），紧张不安（0.4%，N=2），心悸（0.4%，N=2），或尿潴留（0.4%，N=2）而停药。

癫痫发作-本品尚未在成年癫痫患者中进行过系统评估，这是因为上市之前产品的临床试验将这些患者排除了。临床研究过程中，0.1%（1/748）成年患者报告发生癫痫发作。这些临床试验中，没有弱代谢型患者（0/43）报告癫痫发作，而强代谢型患者的癫痫发作率为 0.1%（1/705）。

成人短期安慰剂对照试验中的常见不良反应-表 3 列出了与服用托莫西汀相关（发生率 2%或更高）且在安慰剂治疗患者中未见相应发生率的常见不良反应（托莫西汀的发生率大于安慰剂）。托莫西汀治疗患者最常见的不良反应（发生率 5%或更高，至少是安慰剂患者的 2 倍）为便秘、口干、恶心、食欲下降、头晕、勃起功能障碍、排尿踌躇（见表 3）。

ADHD 临床试验（对照试验和非对照试验）的补充数据显示，大约 5%到 10%的成年患者可能出现心率（≥20 次/分钟）或血压（≥15~20mmHg）重要临床变化。

**表 3:成人短期试验（最长 25 周）中托莫西汀相关的常见治疗期间不良反应**

不良反应 <sup>a</sup>	报告反应的患者百分比	
	托莫西汀 (N=1697)	安慰剂 (N=1560)
系统器官分类/不良反应		

<b>心脏器官疾病</b>		
心悸	3	1
<b>胃肠系统疾病</b>		
口干	20	5
恶心	26	6
便秘	8	3
腹痛 <sup>b</sup>	7	4
消化不良	4	2
呕吐	4	2
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
疲乏	10	6
寒战	3	0
紧张不安	2	1
易激惹	5	3
口渴	2	1
<b>各类检查</b>		
体重降低	2	1
<b>代谢与营养类疾病</b>		
食欲下降	16	3
<b>各种神经系统疾病</b>		
头晕	8	3
嗜睡 <sup>c</sup>	8	5
感觉异常	3	0
<b>精神病类</b>		
异常做梦	4	3
失眠 <sup>d</sup>	15	8
性欲降低	3	1
睡眠障碍	3	1
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>		
排尿犹豫 <sup>e</sup>	6	1
排尿困难	2	0

<b>生殖系统疾病与乳腺疾病</b>		
勃起功能障碍 <sup>f</sup>	8	1
痛经 <sup>g</sup>	3	2
射精延迟 <sup>f</sup> 和/或射精障碍 <sup>f</sup>	4	1
<b>皮肤与皮下组织类疾病</b>		
多汗	4	1
<b>血管与淋巴管类疾病</b>		
热潮	3	0

<sup>a</sup>至少 2%托莫西汀治疗患者报告出现不良反应，且多于安慰剂治疗患者。下列反应未达本标准，但报告人数托莫西汀治疗患者多于安慰剂治疗患者，且可能与托莫西汀治疗有关：四肢厥冷、心动过速、前列腺炎、睾丸疼痛、性高潮异常、肠胃气胀、乏力、感觉寒冷、肌肉痉挛、味觉障碍、激越、坐立不安、尿急、尿频、瘙痒、荨麻疹、潮红、震颤、月经不规律、皮疹及尿潴留。至少 2%托莫西汀治疗患者报告下列反应，且人数等于或少于安慰剂治疗患者：焦虑、腹泻、背痛、头痛及咽喉疼痛。

<sup>b</sup>腹痛包括：上腹痛，腹痛，胃部不适，腹部不适，上腹部不适。

<sup>c</sup>嗜睡包括：镇静，嗜睡。

<sup>d</sup>失眠包括：失眠、入睡困难、睡眠维持困难、早醒。

<sup>e</sup>排尿踌躇包括：排尿踌躇、尿流减弱。

<sup>f</sup>以全部男性人数为基础（STRATTERA，N=943；安慰剂，N=869）。

<sup>g</sup>以全部女性人数为基础（STRATTERA，N=754；安慰剂，N=691）。

以下不良事件发生在至少 2%成年 CYP2D6 弱代谢（PM）患者中，且在 PM 患者中的频率高于 CYP2D6 强代谢（EM）患者，具有统计学意义：视力模糊（PM 患者 4%，EM 患者 1%）；口干（PM 患者 35%，EM 患者 17%）；便秘（PM 患者 11%，EM 患者 7%）；紧张不安（PM 患者 5%，EM 患者 2%）；食欲下降（PM 患者 23%，EM 患者 15%）；震颤（PM 患者 5%，EM 患者 1%）；失眠（PM 患者 19%，EM 患者 11%）；睡眠障碍（PM 患者 7%，EM 患者 3%）；睡眠维持困难（PM 患者 5%，EM 患者 3%）；早醒（PM 患者 3%，EM 患者 1%）；尿潴留（PM 患者 6%，EM 患者 1%）；勃起功能障碍（PM 患者 21%，EM 患者 9%）；射精障碍（PM 患者 6%，EM 患者 2%）；多汗（PM 患者 15%，EM 患者 7%）；四肢厥冷（PM 患者 3%，EM 患者 1%）。

男性与女性性功能障碍-托莫西汀似乎使部分患者的性功能受到损害。大多数临床试验均未对性欲、性表现和性满意度等方面的变化进行很好的评估，因为这些方面需要特别加以注意，且患者和医生均不太愿意讨论这些内容。因此，产品说明书中所引用的不良性体验和性表现发生率估值有可能低于实际发



生率。如图 4 列出安慰剂对照试验中至少 2%服用托莫西汀的患者报告的性副作用。

尚无足够的严格试验研究对使用托莫西汀治疗造成的性功能障碍进行调查。在难以准确了解与使用托莫西汀相关的性功能障碍风险时，医生应常规性地询问这类可能的副作用情况。

### 上市后自发报告

上市后已发现下列不良反应。除非另有说明，这些不良反应在成年人、儿童和青少年中均有发生。由于这些不良反应来自规模不确定人群的自发性报告，所以不一定能准确估测其实际发生率，或不太可能与药物使用建立因果关系。

心血管系统-QT 间期延长、晕厥。

外周血管影响-雷诺现象。

全身性疾病及给药部位各种反应-昏睡。

骨骼肌肉系统-横纹肌溶解。

各类神经系统疾病-感觉减退；感觉异常（儿童和青少年）；感觉障碍；抽动。

精神类-抑郁和抑郁情绪，焦虑，性欲改变。

癫痫发作-上市后已报告发生癫痫发作。上市后的发作案例包括原已存在癫痫症的患者、被认为具备发作风险因素的患者以及没有发作风险因素或无确定的发作风险因素的患者。由于 ADHD 患者的癫痫发作风险背景不确定，所以很难准确评估托莫西汀与癫痫发作之间的关系。

皮肤及皮下组织类疾病-脱发，多汗。

泌尿生殖系统-男性骨盆疼痛、排尿踌躇（儿童和青少年），尿潴留（儿童和青少年）。

### 【禁忌】

#### 过敏

盐酸托莫西汀禁用于已知对托莫西汀或对该产品的其它成分过敏的患者。

#### 单胺氧化酶抑制剂（MAOI）

盐酸托莫西汀不应与 MAOI 合用，或在停用 MAOI 两周内使用。同样，MAOI 治疗不应在停用盐酸托莫西汀两周内开始。已有报道称，其它影响脑内单胺浓度的药物与 MAOI 合用可引起严重的、有时会致命的反应（包括高热、强直、肌阵挛、自主神经系统功能不稳定，可能出现生命体征的快速波动，以及精神状态改变，包括可发展为谵妄和昏迷的极度激越）。有些病例表现出类似神经阻滞剂所致的恶性综合征的特点。这类反应可能在这些药物同时使用或清洗期过短时发生。

#### 狭角型青光眼

在临床研究中，使用盐酸托莫西汀与增加瞳孔扩大的危险有关，因此，本品不推荐在患有狭角型青光眼的患者中使用。

## 嗜铬细胞瘤

已有嗜铬细胞瘤或有嗜铬细胞瘤病史的患者服用本品后报告严重反应，包括血压升高和心动过速。因此，盐酸托莫西汀不应用于嗜铬细胞瘤或有嗜铬细胞瘤病史的患者。

## 严重的心血管疾病

盐酸托莫西汀不应用于患有严重心血管疾病的患者，如果这些患者出现临床意义的血压升高或心率增加（如，血压增加 15-20mmHg 或心率增加 20 次/分钟），可能会使其病情恶化。

### 【注意事项】

#### 自杀观念

在患有注意缺陷/多动障碍（ADHD）的儿童或青少年中进行的短期研究发现，盐酸托莫西汀胶囊的使用增加了产生自杀观念的风险。在儿童和青少年中进行的关于盐酸托莫西汀胶囊的短期（6 到 18 周），安慰剂对照的临床试验联合分析显示：那些接受盐酸托莫西汀胶囊治疗的患者在治疗的早期具有更高的产生自杀观念的风险。12 项试验（关于 ADHD 的 11 项试验和遗尿症的 1 项试验）共计超过 2200 名患者（包括 1357 名接受盐酸托莫西汀胶囊治疗的患者，和 851 名接受安慰剂治疗的患者）。在接受盐酸托莫西汀胶囊治疗的患者中，其产生自杀观念的平均风险为 0.4%（5/1357 患者），而使用安慰剂治疗的患者没有这一风险。在这些约 2200 名患者中，有 1 名使用盐酸托莫西汀胶囊的患者出现自杀企图。但在所有的试验中没有自杀事件的发生，所有的事件均发生在 12 岁及以下的儿童、治疗的第一个月内。在儿科患者中产生自杀观念风险的结论是否可以外推到长期使用中还不清楚。一个相似的分析在使用盐酸托莫西汀胶囊治疗 ADHD 或抑郁症（MDD）患者中进行，并没有发现与盐酸托莫西汀胶囊使用相关的产生自杀观念或行为风险的增加。

所有使用盐酸托莫西汀胶囊治疗的儿科患者应该对其自杀倾向，临床症状的恶化以及异常的行为改变进行适当的监控和密切的观察，特别是在药物治疗的最初几个月，或在剂量改变时（减少或增加）。使用盐酸托莫西汀胶囊治疗后，有报告下列症状包括：焦虑、激越、惊恐发作、失眠、易激惹、敌意、攻击行为，冲动，静坐不能（精神运动性不安），轻躁狂和躁狂。尽管这些症状的出现与自杀冲动出现之间没有因果关联，但这些症状可能预示自杀观念的出现。因此，应该对使用盐酸托莫西汀胶囊治疗的患者出现这些症状进行观察。

关注治疗过程中出现的变化，包括患者出现的可能自杀观念或出现自杀观念的先兆，特别是如果症状加重或突然发作，或患者出现现有症状外的症状时，可能需要停止药物的使用。

接受盐酸托莫西汀胶囊治疗的儿科患者的家庭成员和护理人员应该警惕患者出现激越，易激惹，异常的行为改变，以及其他如上描述的症状和自杀观念的出现时对患者实施监控，并立即向医疗服务提供者报告这些症状。患者的家庭成员和护理人员应在日常生活中进行观测。

## 严重肝脏损伤

上市后报告显示盐酸托莫西汀能导致严重肝功能受损。尽管在有大约 6000 名患者参加的临床试验中并没有观察到发生肝功能受损的案例,但在上市后经验中报告了极罕见的被认为很可能或可能与使用本品有关的且有临床意义的肝损伤病例。已经报告罕见的肝功能衰竭病例,包括 1 例导致肝移植的病例。由于可能存在“报道不足”的问题,对于此类事件的发生率很难有精确的估计。已报告的肝功能受损病例多数发生在开始服用本品 120 天内,一些患者出现显著的肝酶升高[ $>20 \times$  正常上限 (ULN)]及黄疸伴胆红素水平显著升高 ( $>2 \times$  ULN),并在停药后恢复。其中一名患者出现以肝酶升高达到 40 倍正常值上限和黄疸伴胆红素升高达 12 倍正常值上限为显著特征的肝损伤,再次给药后发生相似情况,停药后的随访期内恢复正常,从而表明盐酸托莫西汀可能会导致肝损伤。这样的反应可能在开始治疗后几个月出现,但实验室指标可能在停药后数周内显示持续恶化。上述患者的肝功能均已恢复,没有进行肝移植。

在患者出现黄疸或其实验室检查结果显示肝功能受损时应停止使用盐酸托莫西汀,并不能重新用药。当患者出现肝功能障碍的最初症状和体征(如:瘙痒,尿色深,黄疸,右上腹压痛或难以解释的“流感样”症状)时应对其进行实验室检查以确定肝酶值。

## 严重的心血管事件

### 突然死亡和既往存在的心脏结构异常或其他严重的心脏问题

儿童和青少年-具有心脏结构异常或其他严重心脏问题的儿童和青少年患者中已经报告服用盐酸托莫西汀常用剂量治疗相关的突然死亡。尽管一些严重的心脏问题增加突然死亡的风险,但是已知具有心脏结构异常、心肌症、严重的心率异常或其他严重心脏问题的儿童和青少年患者一般不应该使用本品,这些情况可能更易增加托莫西汀对去甲肾上腺素的作用。

成人-服用常规剂量托莫西汀的成人 ADHD 患者已有报告出现突然死亡、卒中和心肌梗死。尽管托莫西汀在这些成人事件中所起的作用尚不可知,但是相对于儿童,成人更可能具有严重的心脏结构异常、心肌症、严重的心率异常、冠状动脉疾病或其他严重心脏问题。具有临床显著的心脏异常的成年患者应该考虑不使用本品。

### 正在服用托莫西汀的患者应该评估心血管状况

考虑服用托莫西汀治疗的儿童、青少年或成人患者应该具有详细病史记录(包括猝死或心室性心律失常的家族病史检查)和进行体检以评价是否存在心脏疾病,如果发现(如心电图和超声心动图)这些疾病迹象,则需要进一步进行心脏评价。服用托莫西汀期间,出现压力性胸痛、不能解释的昏厥或其他可能表明心脏疾病的症状的患者应该及时进行心脏评价。

## 对血压和心率的影响

因为盐酸托莫西汀可使血压和心率增高,因此,患高血压、心动过速、心血管或脑血管疾病的患者

使用时应注意。盐酸托莫西汀不应用于患有严重心脏或血管疾病的患者，如果这些患者出现临床意义的血压升高或心率增加，可能会使其病情恶化。在治疗前、盐酸托莫西汀剂量增加时和治疗中应定期测量脉搏和血压以监测可能出现的具有临床意义的增加。

下表提供了出现下述情况的患者（儿童和成人）比例（短期、安慰剂对照临床试验）：舒张期血压增加 $\geq 15\text{mmHg}$ 、收缩期血压增加 $\geq 20\text{mmHg}$ 、心率增加 $\geq 20\text{bpm}$ <sup>a</sup>。

	儿童短期安慰剂对照试验				成人短期安慰剂对照试验			
	最大值 <sup>b</sup>		试验终点		最大值 <sup>b</sup>		试验终点	
	托莫西汀	安慰剂	托莫西汀	安慰剂	托莫西汀	安慰剂	托莫西汀	安慰剂
	%	%	%	%	%	%	%	%
DBP ( $\geq 15\text{mmHg}$ )	21.5	14.1	9.3	4.8	12.6	8.7	4.8	3.5
SBP ( $\geq 20\text{mmHg}$ )	12.5	8.7	4.9	3.3	12.4	7.8	4.2	3.2
HR ( $\geq 20\text{bpm}$ )	23.4	11.5	12.2	3.8	22.4	8.3	10.2	2.0

<sup>a</sup> 缩写:bpm=次/分钟;DBP=舒张期血压;HR=心率;mmHg=毫米汞柱;SBP=收缩期血压

<sup>b</sup> 临床试验期间，所有时间点满足阈值要求的患者比例。

在儿科安慰剂对照注册研究中，相对于安慰剂组的 0% (0/934)，在盐酸托莫西汀组心动过速不良事件的发生率为 0.3% (5/1597)。平均的心率增快在强代谢 (EM) 患者中为 5.0 次/分钟，在弱代谢 (PM) 患者中为 9.4 次/分钟。

在一项明确了 EM/PM 状态的成人临床试验中，PM 患者的平均心率增加显著高于 EM 患者 (11 次/分与 7.5 次/分)，在一些 PM 患者中心率影响具有临床意义。

在成人的安慰剂对照注册研究中，心动过速不良事件在安慰剂组为 0.5% (2/402)，在盐酸托莫西汀治疗组为 1.5% (8/540)。

在一项明确了 EM/PM 状态的成人临床试验中，PM 患者中舒张期血压相对于基线的平均变化高于 EM 患者 (4.21 与 2.13mmHg)，收缩期血压相对于基线的平均变化也高于 EM 患者 (PM:2.75 与 EM:2.40mmHg)。在一些 PM 患者中血压影响具有临床意义。

在使用盐酸托莫西汀的患者中有出现体位性低血压和晕厥的报道。在儿童和青少年临床研究中，接受盐酸托莫西汀的患者中有 0.2% (12/5596) 出现体位性低血压，0.8% (46/5596) 的患者出现晕厥。在短期儿童和青少年注册研究中，接受盐酸托莫西汀治疗患者中有 1.8% (6/340) 出现体位性低血压症状，安慰剂组为 0.5% (1/207)。短期儿童和青少年安慰剂对照注册研究中未报道出现晕厥。使用盐酸托莫西汀应注意可能使患者出现低血压，或突然的心率或血压变化的相关情况。

**出现新的精神病性或躁狂症状**

之前没有精神疾病史或躁狂的儿童和青少年患者出现的给药相关精神疾病症状或躁狂症状(如幻觉、错觉或躁狂)，可能由常规剂量的托莫西汀引起。如果发生这些症状，需考虑相关的原因并停药。在多项短期、安慰剂对照试验的汇总分析中，托莫西汀组患者中 0.2% (1939 名患者暴露于托莫西汀常规剂量几周后，4 名患者出现反应) 出现这些症状，1056 名安慰剂组患者中没有出现这些症状。

### 筛选双相情感障碍患者

通常，应该给予治疗 ADHD 并伴有双相情感障碍的患者特别的关注，这是因为对于具有双相情感障碍风险的患者在治疗时可能会诱发混合型发作或躁狂发作，对于以上描述的任何一种症状是否代表这种转变还不得而知。然而，在开始接受盐酸托莫西汀胶囊治疗前，应该对伴随有抑郁症状的患者进行充分的筛查以确定患者是否具有发生双相情感障碍的风险。筛查包括:详细的精神病史，包括自杀，双相情感障碍和抑郁的家族史。

### 攻击行为或敌意

应注意监察 ADHD 患者接受治疗后其攻击行为或敌意的出现或恶化。在儿童和青少年的 ADHD 患者中容易观察到攻击行为或敌意。在儿科短期对照试验中，21/1308 名 (1.6%) 接受托莫西汀治疗的患者与 9/806 名 (1.1%) 接受安慰剂治疗的患者自发报告治疗后出现的敌意相关不良事件 (总风险比例为 1.33[95%置信区, 0.67-2.64-没有统计学显著意义])。在成人安慰剂对照临床试验中，6/1697 名 (0.35%) 接受托莫西汀治疗的患者与 4/1560 名 (0.26%) 接受安慰剂治疗的患者自发报告治疗后出现的敌意相关不良事件 (总风险比例为 1.38[95%置信区间, 0.39-4.38-没有统计学显著意义])。尽管这一事件的报告并不是表明本品能够引起攻击行为或敌意的结论性证据，但在儿童和青少年和成人患者中进行的临床试验中，与安慰剂相比，观察到托莫西汀组出现该事件的频率更高。

### 过敏事件

在服用盐酸托莫西汀的患者中，偶有报告过敏反应，包括过敏性反应、血管神经性水肿，荨麻疹和皮疹。

### 对排尿的影响

在成人 ADHD 对照研究中，接受托莫西汀治疗的患者中分别有 1.7% (9/540) 出现尿潴留，5.6% (30/540) 出现排尿不畅，安慰剂组中分别为 0% (0/402) 和 0.5% (2/402)。托莫西汀组中有 2 名出现尿潴留的成人患者退出研究，而安慰剂组没有。出现尿潴留和排尿不畅认为与托莫西汀有潜在的关联。

### 阴茎持续勃起症

服用本品的儿科和成人患者的上市后报告中，已经报告出现罕见的阴茎持续勃起症，定义为疼痛或非疼痛阴茎勃起持续超过 4 小时。在一些事件的跟进中，勃起症状在停用药物后解决。疑似的阴茎持续勃起症需要及时治疗。

## 对生长发育的影响

在几个开放试验中将受试者体重和身高的变化与标准值进行比较从而总结出盐酸托莫西汀胶囊对生长发育的长期影响。一般来说，在经过最初的 9-12 个月的盐酸托莫西汀治疗之后，儿科患者的体重和身高的增长落后于根据标准人群预计的值。当治疗达 3 年时，体重的增长开始回弹，平均增长 17.9 公斤，比根据基线数据的预计值高 0.5 公斤。身高方面，在经过 12 个月的治疗之后，身高的增长趋于稳定，治疗达 3 年时，患者身高平均增长 19.4 厘米，比根据基线数据预计值低 0.4 厘米，（见下图 1）

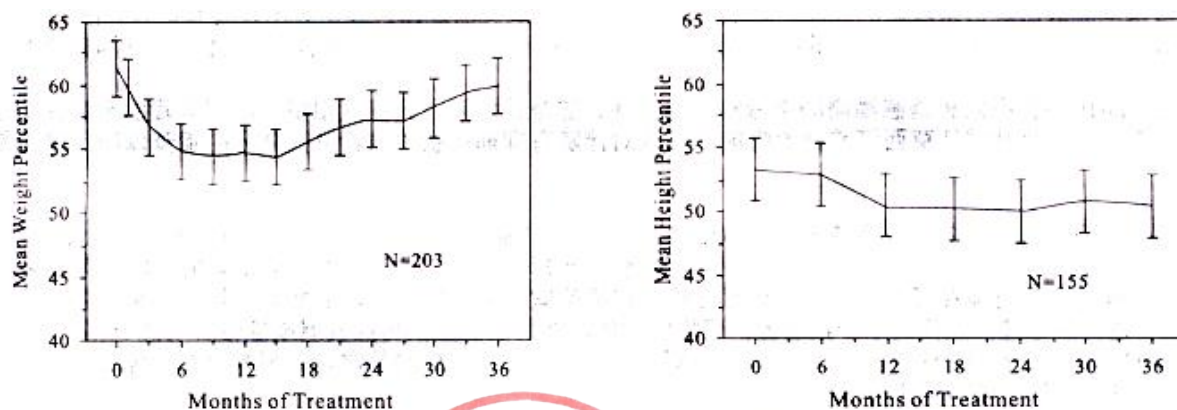


图 1:患者接受盐酸托莫西汀胶囊治疗 3 年期间  
平均体重和身高的百分比的经时曲线

这种生长模式大致相同，与患者接受治疗时的发育程度无关。尚未进入青春期的儿童患者（女孩≤8 岁，男孩≤9 岁）接受治疗三年后体重平均增长 2.1 公斤，身高平均增长 1.2 厘米，低于预计值；已经处于青春期（女孩>8 岁至≤13 岁，男孩>9 岁至≤14 岁）或青春期后期（女孩>13 岁，男孩>14 岁）的儿科患者接受治疗三年后体重和身高的平均增长值接近或超过预计值。

对于强代谢和弱代谢的患者（EMs, PMs），生长发育的模式相似。接受治疗 2 年后，弱代谢患者的体重和身高分别比预计值少 2.4 公斤和 1.1 厘米，强代谢患者的体重和身高分别比预计值少 0.2 公斤和 0.4 厘米。

在短期对照试验中（9 周以内），接受盐酸托莫西汀胶囊治疗的患者体重平均减少 0.4 公斤，身高平均增长 0.9 厘米，而接受安慰剂的患者体重平均增长 1.5 公斤，身高平均增长 1.1 厘米。在一项固定剂量对照试验中，对于对照组，0.5mg/kg/日剂量组，1.2mg/kg/日剂量组和 1.8mg/kg/日剂量组，分别各有 1.3%，7.1%，19.3%和 29.1%的患者体重至少减少 3.5%。

在盐酸托莫西汀胶囊的治疗过程中应对患者的生长发育进行监测。

## 实验室检查

不需要常规实验室检查。

CYP2D6 代谢——服用盐酸托莫西汀后，相对于 CYP2D6 强代谢（EM）者，弱代谢（PM）者的

AUC 会高 10 倍，最大血浆浓度会高 5 倍。大约 7% 的高加索人为 PM。实验室检查能够鉴定 CYP2D6 PM。在 PM 的血浆水平与给予 CYP2D6 强抑制剂后相近。在 PM 中高的血浆水平会导致服用盐酸托莫西汀后的不良反应率较高（见【不良反应】）。

### 联合使用强 CYP2D6 抑制剂或已知的 CYP2D6 PM 患者用药

托莫西汀主要通过 CYP2D6 途径被代谢为 4-羟托莫西汀。当联合使用强 CYP2D6 抑制剂（如帕罗西汀，氟西汀和奎尼丁）或已知的 CYP2D6 PM 患者用药时，有必要调节盐酸托莫西汀的剂量（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

### 特殊人群

肝功能不全者-与正常人群相比，伴中度（Child-Pugh Class B）（2 倍增高）和重度（Child-Pugh Class C）（4 倍增高）肝功能不全的 EM 患者，托莫西汀的暴露量（AUC）增高。建议对中度或重度肝功能不全的患者调整剂量。

肾功能不全者-与正常人群相比，患终末期肾脏疾病的 EM 患者，具有较高的托莫西汀暴露量（约增高 65%），但根据体重对剂量校正后，与前者没有差异。因此，对终末期肾脏疾病的患者或严重程度稍低的肾功能不全的 ADHD 患者，可给予常规剂量的盐酸托莫西汀。

性别-性别不影响托莫西汀的分布。

种族-种族不影响托莫西汀的分布（除 PM 在高加索人中较普遍这一因素）。

### 伴有共病的患者

伴抽动障碍和 Tourette 综合征的 ADHD 患者-在一项 18 周双盲、安慰剂对照试验中随机入组年龄为 7-17 岁的 148 名儿科患者，这些患者 DSM-IV 诊断为 ADHD 伴抽动障碍，其中大多数（80%）诊断为 Tourette 综合征（Tourette 综合征：116 名患者，慢性运动抽动障碍：29 名患者），可变剂量范围为 0.5-1.5mg/kg/日（平均剂量 1.3mg/kg/日）的托莫西汀与安慰剂相当。非劣效分析揭示托莫西汀没有加重这些患者的抽动，通过耶鲁综合抽动严重程度量表总分（YGTSS）确证这些患者的抽动情况，进入短期治疗阶段的 148 名患者中 103 名患者（69.6%）停止研究。托莫西汀组（76 名患者中的 38 名，50.0%）和安慰剂组（72 名患者中的 45 名，62.5%）停药的主要原因为缺乏疗效，多数患者于第 12 周停药。CGI-S $\geq$ 4 的患者首次访视时符合“临床未应答”标准（CGI-S 与基线相同或增加）并进入托莫西汀开放阶段，已有上市后的抽动报告。

伴焦虑症状和焦虑障碍的 ADHD 患者-在两项上市后、双盲、安慰剂为对照试验中，已经证实 ADHD 并存焦虑障碍的患者服用本品没有加重焦虑。

在一项 12 周双盲、安慰剂对照试验中随机入组年龄为 8-17 岁的 176 名患者，这些患者符合 ADHD 的 DSM-IV 诊断标准以及具有单独焦虑障碍、广泛性焦虑障碍或社交恐惧症中至少一种焦虑障碍。2 周

双盲安慰剂导入期后,本品起始剂量为0.8mg/kg/日,增加至目标剂量1.2mg/kg/日(中位剂量为1.30mg/kg/日±0.29mg/kg/日)。托莫西汀没有加重这些患者的焦虑症状,通过儿童焦虑量表(PARS)确证这些患者的焦虑情况。在完成双盲安慰剂导入期的158名患者中,26名(16%)患者停止研究。

在另外一项16周、双盲,安慰剂对照试验中随机入组年龄为18-65岁的442名患者,这些患者符合成人ADHD的DSM-IV诊断标准以及社交恐惧症(23%患者具有广泛性焦虑障碍)。2周双盲安慰剂导入期后,本品起始剂量为40mg/日,增加至目标剂量100mg/日(中位剂量为83mg/日±19.5mg/日)。托莫西汀没有加重这些患者的焦虑症状,通过社交焦虑量表(LSAS)确证这些患者的焦虑情况。在完成双盲安慰剂导入期的413名患者中,149名(36.1%)患者停止研究。已有上市后焦虑报告。

### 患者须知

患者首次接受盐酸托莫西汀进行治疗及随后每次开具处方时应该在医务人员指导下阅读药物指南。

医生或其他医疗保健专业人员应该把有关使用盐酸托莫西汀治疗的利益和风险告知患者以及他们的家属和护理人员,同时应该对药物的适当使用提供咨询。患者有权讨论药物指南上的内容并获得任何问题的答案。

如果在使用盐酸托莫西汀胶囊治疗过程中发生以下问题,医生应该对患者给予建议并引起警惕。

自杀的风险-应该鼓励患者,患者家属和护理人员警惕以下症状的出现:焦虑,激越、惊恐发作、失眠、易激惹、敌意、攻击行为、冲动、静坐不能(精神运动性不安)、轻躁狂、躁狂、其他异常的行为改变、抑郁以及自杀念头,特别是在盐酸托莫西汀胶囊治疗的初期以及剂量调整的阶段。建议患者家属和护理人员每天都对这些症状的出现进行观察,这是由于症状的改变可能是突然发作的。这些症状应该向患者的医生或医疗保健 ([ 进行报告,特别是当这些症状很严重,突然发作,或不属于患者目前症状的一部分时。这些症状可能与自杀念头和行为有关,并表明需要对患者进行非常密切的监控以及药物治疗的改变。

严重肝损伤-患者在开始接受盐酸托莫西汀进行治疗时应该被告知在极少数情况下可能发生肝损伤。应建议患者在出现瘙痒、尿色深,黄疸,右上腹压痛或无法解释的“流感样”症状时立即联系医生。

攻击性和敌意-患者应被告知在注意到攻击或敌意增加时应立即通知医生。

阴茎持续勃起症-服用本品的儿科和成人患者已经报告出现罕有的阴茎持续勃起症,定义为疼痛或非疼痛阴茎勃起持续超过4小时。应该通知儿童患者的父母或监护人以及成人患者阴茎持续勃起症需要及时治疗。

眼睛刺激-盐酸托莫西汀是一种眼睛刺激物。盐酸托莫西汀胶囊不应被打开,如果胶囊的内容物与眼睛接触,立即用水冲洗并咨询相关医学专业人士。手或受污染的体表应该尽快清洗。

药物相互作用-如果患者正在服用或计划服用任何处方或非处方药物、膳食补充剂或草药,应向医



生咨询。

食物-盐酸托莫西汀可与食物同服或单独服用。

漏服-如果患者漏服一次，应尽快补服；但在 24 小时内，用量不应超过盐酸托莫西汀全天（24 小时）的处方量。

对精神运动的影响-患者需小心驾驶汽车或操作危险的机器，直到能充分肯定操作能力不受托莫西汀影响。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 孕妇

已发表的妊娠女性使用托莫西汀的研究不足以确认药物相关的重大出生缺陷、流产、产妇产或胎儿的不良结局风险。

该特殊人群发生重大出生缺陷和流产的可能背景风险尚不清楚。所有妊娠女性均有发生出生缺陷、流产和其他不良结局的背景风险。美国总人口中，临床确诊孕妇发生重大出生缺陷和流产的可能背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

##### 哺乳

尚无托莫西汀或其代谢产物在人乳汁中分泌，对母乳喂养儿童的影响、或对乳汁分泌的影响的数据。托莫西汀在动物乳汁中分泌，而当一种药物在动物乳汁中分泌，这种药物也很有可能在人乳汁中分泌。

应综合考虑母乳喂养对发育和健康的益处，母亲对盐酸托莫西汀的临床需求，以及盐酸托莫西汀或母亲身体状况对母乳喂养儿童的潜在不良影响。

#### 【儿童用药】

任何人考虑在儿童或青少年中使用盐酸托莫西汀胶囊，必须对其使用的风险和临床的需要进行权衡。

盐酸托莫西汀在儿童和青少年中的药代动力学与成人中相似，对年龄小于 6 岁的儿科患者的安全性、有效性和药代动力学尚未确定。

#### 【老年用药】

盐酸托莫西汀在老年患者中的安全性、有效性和药代动力学尚未确定。

#### 【药物相互作用】

##### **单胺氧化酶抑制剂**

与 MAOI 和影响脑单胺浓度的药物合用，已报告严重的，有时是致命的反应（包括高热，强直，肌痉挛、可能有生命体征快速起伏的自发不稳定性症状以及包括极度激越进展为精神错乱和昏迷在内的精神状态改变）。一些病例出现类似神经阻滞剂恶性综合征的症状。这类反应可能在这些药物同时或邻

近使用时发生。

### **CYP2D6 抑制剂对托莫西汀的影响**

在 EM 患者中，CYP2D6 抑制剂（如帕罗西汀、氟西汀和奎尼丁）增加了托莫西汀稳态血浆浓度，可达到在 PM 患者中观察到的相似暴露量。相比单独使用托莫西汀，在个别联合使用帕罗西汀或氟西汀的 EM 患者中，托莫西汀的 AUC 大约高 6 至 8 倍， $C_{ss}$ 、 $C_{max}$  高 3 至 4 倍。

在体外研究中显示，在 PM 患者中联合使用细胞色素 P450 抑制剂不会提高托莫西汀的血浆浓度。

### **抗高血压药物和收缩血管药物**

因为可能影响血压，与抗高血压药物和收缩血管药物（如多巴胺、多巴酚丁胺）或其他增加血压的药物合用时，应该慎用本品。

### **沙丁胺醇**

盐酸托莫西汀胶囊应慎用于正在接受沙丁胺醇（或其他  $\beta_2$  受体激动剂）全身给药治疗（口服或静脉输注）的患者，因为沙丁胺醇对心血管系统的作用可能增强，从而导致心率和血压升高。沙丁胺醇（600mcg 静脉注射 2 小时以上）引起心率和血压的增高。托莫西汀（60mg 每日二次服用 5 天）可加强这些作用，在联合使用沙丁胺醇和托莫西汀的初期最明显，然而，另一项研究中，21 名排除了弱代谢状态的健康亚裔受试者合用吸入性沙丁胺醇（200-800mcg）与托莫西汀（每次 80mg 每日一次，连用 5 天）后，未观察到对心率和血压的上述影响。

### **托莫西汀对 P450 酶的影响**

托莫西汀不会产生具有临床意义的对 P450 酶的抑制或削弱，包括 CYP1A2、CYP3A、CYP2D6、和 CYP2C9。

CYP3A 底物（如咪唑安定）-联合使用盐酸托莫西汀（60mg 每日两次服用 12 天）和咪唑安定（一种典型的被 CYP3A4 代谢的药物，单剂量 5mg），结果显示，咪唑安定的 AUC 有 15% 的增高。对于通过 CYP3A 代谢的药物没有剂量调节的建议。

CYP2D6 底物（如去甲丙咪嗪）-联合使用盐酸托莫西汀（40 或 60mg 每日二次服用 13 天）和去甲丙咪嗪（一种典型的被 CYP2D6 代谢的药物，单剂量 50mg），不改变去甲丙咪嗪药代动力学。对于经 CYP2D6 代谢的药物，没有剂量调节的建议。

### **乙醇**

同时使用盐酸托莫西汀和乙醇，并不改变乙醇的兴奋作用，

### **哌甲酯**

与单独服用哌甲酯相比，盐酸托莫西汀与哌甲酯合用并不增加对心血管的影响。

### **高血浆蛋白结合率的药物**

在体外研究中,进行了托莫西汀和高血浆蛋白结合率药物在治疗浓度下的药物置换研究。托莫西汀不影响华法林、乙酰水杨酸、苯妥英钠或安定与人白蛋白的结合。同样,这些化合物也不影响托莫西汀与人白蛋白的结合。

### 影响胃液 pH 值的药物

升高胃液 pH 值的药物(氢氧化镁/氢氧化铝、奥美拉唑)不影响盐酸托莫西汀的生物利用度。

### 【药物过量】

盐酸托莫西汀药物过量的临床试验经验有限。

上市后已有因为过量混合服用盐酸托莫西汀和至少其它一种药物而导致死亡的病例被报道。但没有仅因为过量服用盐酸托莫西汀而导致死亡的病例被报告,包括故意过量服用剂量高达 1400mg。一些过量服用盐酸托莫西汀的病例中已经报告癫痫发作,急性或慢性过量服用盐酸托莫西汀常见症状是胃肠道症状、嗜睡、头晕、颤动和行为异常,也报告了激越和活动过度。与交感神经系统相关的轻度至中度症状和体征(如:心动过速,血压升高、散瞳、口干)也有报道。多数事件为轻度至中度。罕有报告 QT 延长和精神改变,包括方向障碍和幻觉。

### 药物过量的处理

咨询经认证的毒物控制中心,了解最新指导及建议。由于托莫西汀蛋白结合率高,所以如用透析来处理药物过量没有很大用处。

### 【临床试验】

### 儿童和青少年

短期研究对儿科患者(6至18岁)进行的4项随机、双盲、安慰剂对照研究,确立了盐酸托莫西汀对 ADHD 的疗效,约三分之一的患者符合 DSM-IV 注意缺陷亚型的诊断标准,三分之二符合注意缺陷和多动/冲动混合型的诊断标准。(见【用法用量】)

为评价 ADHD 的症状和体征,研究者使用 ADHD Rating Scale-IV-Parent Version 量表(ADHDRS)总分(包括多动/冲动和注意缺陷量表)比较了使用盐酸托莫西汀和安慰剂治疗的患者基线至终点的平均变化,对主要疗效指标进行了意向治疗(intent-to-treat)分析,ADHDRS 中的每个条目均直接对应 DSM-IV 中 ADHD 的一个症状标准。

研究 1,是对 8 至 18 岁的儿童和青少年(N=297)进行 8 周随机、双盲、安慰剂对照、剂量效应的短期治疗研究,患者服用固定剂量的盐酸托莫西汀(0.5、1.2 或 1.8mg/kg/日)或安慰剂。盐酸托莫西汀分早晨和傍晚两次服用,根据 ADHDRS 评分结果,两个盐酸托莫西汀高剂量组 ADHD 症状的改善优于安慰剂组,并具有统计学显著意义,没有观察到 1.8mg/kg/日剂量相对于 1.2mg/kg/日有额外的益处。0.5mg/kg/日剂量的盐酸托莫西汀不优于安慰剂。

研究 2，是对 6 至 16 岁的儿童和青少年 (N=171) 进行 6 周随机、双盲、安慰剂对照的短期治疗研究，患者服用盐酸托莫西汀或安慰剂。盐酸托莫西汀在早晨单次服用，并根据临床效果以体重为基础进行剂量调整，最大剂量达 1.5mg/kg/日。盐酸托莫西汀平均最终剂量约为 1.3mg/kg/日。根据 ADHDRS 评分，盐酸托莫西汀组 ADHD 症状的改善优于安慰剂组，并具有统计学意义，该研究显示，每日早晨服用一次盐酸托莫西汀胶囊是有效的。

在 2 项同样针对 7 至 13 岁儿童 (研究 3, N=147; 研究 4, N=144) 进行的 9 周短期、随机，双盲、安慰剂对照研究中，将盐酸托莫西汀胶囊和哌甲酯与安慰剂进行比较。盐酸托莫西汀胶囊分早晨和傍晚 (放学后) 两次服用，并根据临床效果以体重为基础调整剂量。盐酸托莫西汀胶囊最大推荐剂量为 2.0mg/kg/日。在两项研究中，盐酸托莫西汀的平均最终剂量都约 1.6mg/kg/日。根据 ADHDRS 评分结果，盐酸托莫西汀组 ADHD 症状的改善均优于安慰剂组。并具有统计学意义。

按照性别和年龄 (<12 和 12 至 17 岁) 亚组进行分析，未发现任何疗效差异，除高加索人，在这些亚组中没有足够的暴露量进行种族差异的考察。

维持研究-一项在儿童和青少年 (6-15 岁) 门诊患者中进行的研究确定了本品维持治疗 ADHD 的疗效。在本品 (1.2-1.8mg/kg/日) 最初 10 周开放治疗阶段期间持续应答 4 周的符合 DSM-IV ADHD 标准的患者随机入组，在双盲阶段继续给予当前剂量的托莫西汀 (N=292) 或安慰剂 (N=124)，以观察复发情况。开放阶段的应答定义为 CGI-ADHD-S 评分  $\leq 2$  且受试者 ADHDRS-IV-Parent 量表总分相对于基线至少降低 25%。在双盲治疗第一阶段期间持续应答约 8 个月的患者，继续服用当前剂量 (N=81) 或安慰剂 (N=82) 以观察复发情况。双盲阶段的复发定义为 CGI-ADHD-S 评分相对于开放阶段终点至少增加 2 分以及受试者 ADHDRS-IV-Parent 总分恢复到两次连续访视评分的 90% 以上。两个双盲阶段中，患者继续服用托莫西汀治疗至出现复发的时间显著长于安慰剂。

## 成人

2 项对符合 DSM-IV 中 ADHD 诊断标准的 18 岁及以上成人进行的随机、双盲、安慰剂对照临床研究，确定了盐酸托莫西汀对成人 ADHD 的疗效。

研究者使用有 30 个条目的康纳斯成人多动症评定量表 (CAARS) 评估 ADHD 的症状和体征。主要疗效指标是 18 项 ADHD 症状总分 (CAARS 中注意缺陷和多动/冲动分量表之和) 在治疗前后的平均变化，使用的分析方法是意向治疗 (intent-to-treat) 分析。

在 2 项同样的 10 周随机、双盲、安慰剂对照短期治疗研究中 (研究 5, N=280; 研究 6, N=256)，患者服用盐酸托莫西汀或安慰剂。盐酸托莫西汀胶囊分早晨和傍晚两次服用，并根据临床效果，在 60 至 120mg/日的范围内调整剂量，在两项研究中，盐酸托莫西汀的平均最终剂量都约为 95mg/日。这两

项研究表明，根据 CAARS 评分结果，盐酸托莫西汀组 ADHD 症状的改善都优于安慰剂组，并具有统计学意义。

按照性别和年龄（<42 和≥42 亚组进行分析，未发现任何疗效差异，除高加索人，在这些亚组中没有足够的暴露量进行种族差异的考察。

## 【药理毒理】

### 药理作用

托莫西汀治疗注意缺陷/多动障碍（ADHD）的确切机制尚不清楚，根据体外神经递质摄取和耗竭试验结果，推测可能与其选择性抑制突触前膜去甲肾上腺素转运体有关。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

盐酸托莫西汀 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤试验、CHO 细胞染色体畸变试验、大鼠肝细胞程序外 DNA 合成（UDS）试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性，但 CHO 细胞二倍染色体百分率轻度升高，提示存在核内复制（数目畸变）。代谢产物盐酸 N-去甲基托莫西汀 Ames 试验，小鼠淋巴瘤试验和 UDS 试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性

大鼠掺食法给予盐酸托莫西汀，剂量达 57mg/kg/天（按  $\text{mg}/\text{m}^2$  折算，相当于人最大剂量的 6 倍），未见对生育力的影响。

妊娠兔于器官发生期经口给予托莫西汀达 100mg/kg/天，在 3 个试验中有 1 个试验在该剂量下可见活胎数减少和早期吸收增加。在出现轻微母体毒性的剂量下，可见胎仔颈动脉非典型起源及锁骨下动脉缺失的发生率轻微增加。无上述影响的剂量为 30mg/kg/天。按  $\text{mg}/\text{m}^2$  折算，兔 100mg/kg 剂量相当于人最大剂量的 23 倍，兔血浆中托莫西汀暴露量（AUC）估计为人最大剂量下 AUC 的 3.3 倍（强代谢者）或 0.4 倍（弱代谢者）。

大鼠掺食法给予盐酸托莫西汀 50mg/kg/天（按  $\text{mg}/\text{m}^2$  折算，约相当于人最大剂量的 6 倍），从交配前 2 周（雌性）或 10 周（雄性）至器官形成期、哺乳期连续给药，进行了 2 次试验，1 个试验中可见幼仔体重和存活率降低。在 25mg/kg 剂量下也可见幼仔存活率降低，13mg/kg 剂量组未见降低。大鼠掺食法给予盐酸托莫西汀，从交配前 2 周（雌性）或 10 周（雄性）至器官发生期给药，在 40mg/kg/天（按  $\text{mg}/\text{m}^2$  折算，约相当于人最大剂量的 5 倍）剂量下可见胎仔体重降低（仅雌性）和椎弓骨化不完全发生率增多，在 20mg/kg/天剂量下未见上述异常。

妊娠大鼠于器官发生期经口给予托莫西汀达 150mg/kg/天（以  $\text{mg}/\text{m}^2$  折算，约相当于人最大剂量的 17 倍），未见对胎仔的不良影响。

## 致癌性

大鼠和小鼠连续 2 年掺食法给予盐酸托莫西汀，剂量分别达 47 和 458mg/kg/天，未见致癌性。大鼠试验中的最高剂量约分别约为在儿童和成人中最大剂量的 8 和 5 倍（按 mg/m<sup>2</sup> 折算），该剂量下大鼠 AUC 估计为人最大剂量下 AUC 的 1.8 倍（强代谢者）或 0.2 倍（弱代谢者）。小鼠试验中的最高剂量分别约为儿童和成人中最大剂量的 39 和 26 倍（按 mg/m<sup>2</sup> 折算）。

## 幼龄动物毒性

在幼龄大鼠进行了一项评价托莫西汀对生长、神经行为和性发育影响的试验。大鼠从出生后早期（10 日龄）至成年灌胃给予托莫西汀 1、10、50mg/kg/天（按 mg/m<sup>2</sup> 折算，分别约为成人最大剂量的 0.2、2、8 倍），观察到阴道张开（所有剂量）和包皮分离（10、50mg/kg）轻度延迟，附睾重量和精子数量轻度减少（10、50mg/kg），黄体轻度减少（50mg/kg），但不影响生育力和生殖行为；在 50mg/kg 组剂量下门齿萌出轻度延迟；在 15 日龄（雄性 10 和 50mg/kg，雌性 50mg/kg）和 30 日龄（雌性 50mg/kg）时出现活动轻度增加，但 60 日龄时未见影响；学习和记忆检测未见影响。这些发现对人类的意义尚不清楚。

## 【药代动力学】

口服托莫西汀后吸收良好，受食物的影响很小。它主要通过氧化代谢清除，包括细胞色素 P450 2D6（CYP2D6）酶途径和随后的葡萄糖醛酸化。托莫西汀的半衰期约为 5 小时。小部分为 CYP2D6 代谢的药物的弱代谢（PM）人群（大约 7% 的高加索人和 2% 的非洲籍美国人，中国人群 CYP2D6 代谢为 PM 的发生率约为 1%）。与正常代谢人群[强代谢（EM）]相比，这群人的代谢行为减慢，表现为高 10 倍的 AUC、高 5 倍的最大血浆浓度和较慢的清除率（血浆半衰期大约为 24 小时）。抑制 CYP2D6 的药物，如氟西汀、帕罗西汀和奎尼丁会引起同样的暴露增高。

对参加某些临床试验的 400 多名儿童和青少年进行了托莫西汀药代动力学的评价，主要选用了人群药代动力学研究，也获得了儿童、青少年和成人的单剂量和稳态的个体药代动力学数据。在以 mg/kg 标准计的剂量下，在儿童、青少年和成人中观察到相似的半衰期 C<sub>max</sub> 和 AUC，经体重校正后的清除率和分布容积也相似。

吸收和分布-口服托莫西汀后迅速吸收，在 EM 和 PM 的绝对生物利用度分别约为 63% 和 94%。服药后，大约在 1-2 小时达到最大血浆浓度（C<sub>max</sub>）。

盐酸托莫西汀可与食物同时或分开服用。对于成人，盐酸托莫西汀与标准的高脂肪饮食一起服用不影响托莫西汀的口服吸收程度（AUC），但确实减少吸收速率，使 C<sub>max</sub> 下降 37%，T<sub>max</sub> 延迟 3 小时。在临床研究中，儿童和青少年同时服用盐酸托莫西汀和食物，会使 C<sub>max</sub> 降低 9%。

静脉注射给药后，稳态分布容积为 0.85L/kg，提示托莫西汀主要分布在全身体液中。校正体重后，同一体重范围内的患者分布容积相似。

在治疗浓度血浆中，98%的托莫西汀与蛋白结合，主要与白蛋白结合，

代谢和清除-托莫西汀主要通过 CYP2D6 酶途径代谢，与正常代谢行为人群（EM）相比，在此途径的慢代谢人群（PM）中，会有较高的托莫西汀血浆浓度。与 EM 人群相比，在 PM 人群，托莫西汀的 AUC 大约高 10 倍，C<sub>ss</sub>、C<sub>max</sub> 约高 5 倍。实验室检查可以鉴别 CYP2D6 PM。盐酸托莫西汀与潜在的 CYP2D6 抑制剂联合使用，如氟西汀、帕罗西汀或奎尼丁会引起托莫西汀血浆浓度的实质性升高，有必要调节给药剂量（见【注意事项】）。托莫西汀对 CYP2D6 途径不抑制或削弱。

无论 CYP2D6 状态如何，形成的主要氧化代谢产物都是 4-羟托莫西汀，该产物会被葡萄糖醛酸化。作为去甲肾上腺素转运体抑制剂，4-羟托莫西汀与托莫西汀具有同等效能，但在血浆中浓度很低（在 EM 中为托莫西汀浓度的 1%，在 PM 中为托莫西汀浓度的 0.1%）。4-羟托莫西汀主要由 CYP2D6 催化形成，但在 PM 中，有较低比率的 4-羟托莫西汀由其他细胞色素 P450 酶代谢而成。N-去甲基托莫西汀由 CYP2C19 和其他细胞色素 P450 酶代谢而成，但是，与托莫西汀相比药理活性非常低，在血浆中的浓度也较低（在 EM 中为托莫西汀浓度的 5%，在 PM 中为托莫西汀浓度的 45%）。

成人口服后，在 EM 人群中托莫西汀的平均表观血浆清除率为 0.35L/hr/kg，平均半衰期为 5.2 小时。口服托莫西汀，在 PM 人群中平均表观血浆清除率为 0.03L/hr/kg，平均半衰期为 21.6 小时。与 EM 人群相比，在 PM 人群中托莫西汀的 AUC 约高 10 倍，C<sub>ss</sub>、C<sub>max</sub> 约高 5 倍。在 EM 人群 4-羟托莫西汀的清除半衰期与 N-去甲基托莫西汀相近（6 到 8 小时），而在 PM 人群中 N-去甲基托莫西汀的半衰期较长（34 到 40 小时）。

托莫西汀主要以 4-羟托莫西汀-O-葡萄糖醛酸排出体外，主要经尿排泄（剂量的 80%以上），而经粪便排出较少（不到剂量的 17%）。只有很小一部分盐酸托莫西汀以托莫西汀原型排泄（不到剂量的 3%）。提示该药的生物转化较多。

【贮藏】密封，室温保存。

【包装】铝塑包装/复合膜袋。①7 粒/板，1 板/盒。②14 粒/板，1 板/盒。③14 粒/板，2 板/盒。

【有效期】24 个月。

【执行标准】国家药品监督管理局标准 YBH12472021

【批准文号】国药准字 H20213814

【药品上市许可持有人】

企业名称：合肥合源药业有限公司

注册地址：安徽省合肥市甘泉路 358 号

邮政编码：230088

电话号码：0551-65368251 0551-65396630

传真号码：0551-65396630

网 址：www.heyuanpharm.com

**【生产企业】**

企业名称：合肥合源药业有限公司

生产地址：安徽省合肥市甘泉路 358 号

邮政编码：230088

电话号码：0551-65368251 0551-65396630

传真号码：0551-65396630

网 址：www.heyuanpharm.com

