

核准日期：2023年08月29日
修改日期：2023年09月15日；2023年09月26日；2024年03月25日



青络宁®

盐酸托莫西汀口服溶液说明书

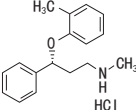
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸托莫西汀口服溶液
英文名称：Atomoxetine Hydrochloride Oral Solution
汉语拼音：Yansuan Tuomoxiting Koufufurongye

【成份】

活性成份：盐酸托莫西汀
化学名称：（-）-N-甲基-3-苯基-3-（0-甲苯氧基）丙胺盐酸盐
化学结构式：



分子式：C₁₇H₂₁NO • HCl

分子量：291.82

辅料：苯甲酸钠、磷酸二氢钠一水合物、磷酸、山梨醇、木糖醇、树莓香精、三氯蔗糖、氢氧化钠、纯化水。

【性状】

本品为无色至淡黄色的澄清液体。

【适应症】

本品用于治疗6岁及6岁以上儿童和青少年的注意缺陷/多动障碍（ADHD）。

【规格】

0.4%（100ml:0.4g）（按C₁₇H₂₁NO计）

【用法用量】

用法

口服用药。本品可单服或与食物同服。不推荐将本品混在食物或水中用药，因为这有碍于患者接受完整剂量或者对味觉有负面影响。

用量

本品每日早晨单次给药。每日一次服用未达到满意临床效果（耐受性[如恶心想睡]或疗效）的患者，改为早晨和下午/傍晚平均分为两次服用，可能会达到满意临床效果。

体重不足70公斤的儿童和青少年用量：

本品的初始剂量为0.5mg/kg/日。该初始剂量应维持至少7天，然后根据治疗反应和耐受情况增加剂量。推荐的维持剂量为1.2mg/kg/日（取决于患者的体重和现有的托莫西汀剂量规格）。剂量超过1.2mg/kg/日未显示额外的益处。尚未系统评价单次服药剂量超过1.8mg/kg或每日总剂量超过1.8mg/kg的安全性。在某些情况下，治疗可以一直持续至患者成年。

为方便用药，本品采用口服给药装置进行包装，包括一个5ml口服给药器（以0.5ml为刻度单位）和一个压入式瓶适配器。

本品应按下表给药：

体重范围 (kg)	起始剂量 (ml/日)	目标剂量 (ml/日)
16-18	2	5
19	2	6
20-21	3	6
22-24	3	7
25-28	3	8
29-31	4	9
32-34	4	10
35	4	11
36-38	5	11
39-41	5	12
42-44	5	13
45-48	6	14
49-51	6	15
52-54	7	16
55-58	7	17
59	7	18
60-61	8	18
62-64	8	19
65-67	8	20
68-69	9	20
≥70	10	20

体重超过70公斤的儿童/青少年用量：

本品的初始剂量应为40mg/日。初始剂量应维持至少7天，然后按照治疗反应和耐受情况增加剂量。推荐的维持剂量为80mg/日。剂量超过80mg/日未显示额外的益处。推荐的最大剂量为100mg/日。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。

关于安全使用本品的其他信息：

必须由专业医生进行ADHD的治疗，例如儿科医生、儿童/青少年精神科医生，或精神科医生等。应该依据当前的DSM标准或ICD指导原则进行ADHD的诊断。

综合治疗方案通常包括心理的、教育的和社会的方法，目的是使具有下述行为综合征的患者稳定下来；包括长期的注意力持续时间短、注意力分散、情绪不稳定、易冲动、中至重度多动症、轻微的神经系统体征及脑电图异常。学习能力可能受损或不受损。

药物治疗并非适用于所有患有该行为综合征的患者，必须对患者症状的严重程度以及与学生年龄和症状持续时间有关的受损程度进行彻底的评估，在此基础上，做出应用药物的决定。

治疗前筛查：

在处方本品前，有必要采集相应的病史并对患者的心血管状况进行基线评价，包括血压和心率（见【禁忌】和【注意事项】项下相应内容）。

持续监测：

应定期监测心血管状况，包括每次剂量调整后的血压和脉搏记录，和至少每6个月一次的血压和脉搏记录。对于儿童患者，推荐使用百分位数图（见【注意事项】项下相应内容）。

停止治疗：

在研究项目中，尚无关于明显的停药症状的描述。如出现重大不良事件，需立即停用托莫西汀；否则应该在一个适当的时间段内缓慢减量。

不需要进行无限期的盐酸托莫西汀治疗。在治疗1年后应重新评价是否需要继续治疗，尤其是当患者已经达到稳定且令人满意的临床反应时。

特殊人群

肝功能不全：对于中度肝功能不全（Child-Pugh B 级）的患者，初始剂量与目标剂量均应减少至常用剂量的50%。对于重度肝功能不全（Child-Pugh C 级）的患者，初始剂量与目标剂量均应减少至常用剂量的25%（见【药代动力学】项下相应内容）。

肾功能不全：终末期肾病患者中托莫西汀的全身暴露量高于健康人群（约增加65%），但是根据mg/kg剂量校正后，两者并无差异。因此，托莫西汀可按照常规用药方案给予患有终末期肾病或程度较轻的肾功能不全的ADHD患者。托莫西汀可能会加重终末期肾病患者的高血压（见【药代动力学】项下相应内容）。

约7%的高加索人具有与无功能性CYP2D6酶对应的基因型（称为CYP2D6弱代谢者）。具有该基因型的患者对托莫西汀的暴露量是具有功能性酶的患者的数倍。因此，弱代谢者发生不良事件的风险较高（见【不良反应】和【药代动力学】项下相应内容）。对于已知具有弱代谢基因型的患者而言，可考虑采用较低的起始剂量与较慢的剂量递增速度。

6岁以下儿童：托莫西汀在6岁以下儿童中的安全性和疗效尚未明确。因此，不应将托莫西汀用于6岁以下儿童（见【注意事项】项下相应内容）。

【不良反应】

儿童和青少年

安全性特征总结

在儿童安慰剂对照试验中，头痛、腹痛和食欲降低是托莫西汀相关的最常见的不良事件，分别有19%、18%和16%的患者报告，但很少导致停药（头痛导致的停药率为0.1%，腹痛为0.2%，食欲降低为0.0%）。腹痛和食欲降低通常为一次性。

在治疗早期，一些患者在体重和身高方面因食欲降低而导致生长迟缓。一般来说，在最初的体重和身高增长降低后，托莫西汀长期治疗患者的体重和身高会恢复到根据人群基线数据所预测的平均水平。

约10%-11%的患者出现恶心、呕吐和嗜睡¹，特别是在治疗的第一个月。但这些事件的严重程度通常为轻度至中度且为一次性，并未导致太多患者停止治疗（停药率≤0.5%）。

在儿童和成年人安慰剂对照试验中，托莫西汀可能会加重终末期肾病患者的心率、收缩压和舒张压升高（见【注意事项】项下相应内容）。

托莫西汀对去甲肾上腺素的作用有影响，其治疗患者中已有体位性低血压（0.2%）和晕厥（0.8%）的报告。如患者存在任何可能导致低血压的情况，应慎用托莫西汀。

下述不良反应列表来自于儿童和青少年临床试验中的不良事件报告和实验室检查以及上市后的自发报告。

不良反应列表

频率估计：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），十分罕见（＜1/10,000）。

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
代谢和营养疾病	食欲下降	厌食（食欲丧失）		
精神疾病		易怒、情绪波动、失眠 ³ 、激越 ⁴ 、焦虑、抑郁和情绪低落 ⁵ 、抽动	自杀相关事件、攻击性、敌意、情绪不稳定 ⁶ 、精神病性症状(包括幻觉) ⁶	
神经系统疾病	头痛、嗜睡 ²	头晕	晕厥、震颤、偏头痛、感觉异常 ⁶ 、感觉减退 ⁶ 、癫痫发作 ⁶	
眼科疾病		瞳孔扩大	视物模糊	
心脏疾病			心悸、窦性心动过速、QT间期延长 ⁶	
血管疾病				雷诺现象
呼吸、胸和纵膈疾病			呼吸困难（见【注意事项】）	
胃肠疾病	腹痛 ¹ 、呕吐、恶心	便秘、消化不良		
肝胆疾病			胆红素素升高 ⁶	肝功能试验异常/升高、黄疸、肝炎、肝损伤、急性肝衰竭 ⁶
皮肤和皮下组织疾病		皮炎、瘙痒、皮疹	多汗、过敏反应	
肾和泌尿系统疾病				排尿踌躇、尿滞留
生殖系统和乳腺疾病				阴茎持续勃起、男性生殖器疼痛
一般疾病和给药部位症状		疲劳、昏睡 胸痛（见【注意事项】）	虚弱	
体格检查	血压升高 ¹ 、心率升高 ¹	体重减轻		

¹也包括上腹痛、胃部不适、腹部不适和上腹部不适

²也包括镇静

³包括初期、中段和末段（晨间早醒）失眠

⁴心率和血压以测定的生命体征为依据

⁵见【注意事项】项下相应内容

⁶见【注意事项】和【药物相互作用】项下相应内容

CYP2D6弱代谢型（PM）

CYP2D6弱代谢型（PM）患者中发生率至少为2%且发生率统计学显著大于CYP2D6强代谢型（EM）患者的不良事件如下：食欲下降（PM24.1%，EM17.0%）；失眠（包括失眠、中段失眠和初期失眠，PM14.9%，EM9.7%）；抑郁（包括抑郁、严重抑郁、抑郁症状、情绪低落和烦躁不安，6.5%PM和4.1%EM），体重降低（PM7.3%，EM4.4%），便秘（PM6.8%，EM4.3%）；震颤（PM4.5%，EM0.9%）；镇静（PM3.9%，EM2.1%）；表皮剥脱（PM3.9%，EM1.7%）；遗尿（PM3.0%，EM1.2%）；结膜炎（PM2.5%，EM1.2%）；晕厥（PM2.5%，EM0.7%）；晨间早醒（PM2.3%，EM0.8%）；瞳孔扩大（PM2.0%，EM0.6%）。以下事件不符合上述标准但亦值得注意：广泛性焦虑障碍（PM0.8%，EM0.1%）。另外，在几项长达10周的试验中，PM患者的体重降低更明显（EM患者平均降低0.6kg，PM患者平均降低1.1kg）。

以下内容来自本品英国上市说明书，中国未批准本品用于成人治疗。

成年人：

安全性特征总结

在成年人ADHD临床试验中，下述系统器官分类的不良事件在托莫西汀治疗期间的发生频率最高：胃肠道、神经系统和精神疾病。报告的最常见不良事件（≥5%）为食欲下降（14.9%）、失眠（11.3%）、头痛（16.3%）、口干（18.4%）和恶心（26.7%）。大部分不良事件的严重程度为轻度至中度，最常报告的严重程度为严重的事件有恶心、失眠、疲劳和头痛。成年患者主诉的尿滞留或排尿踌躇可能与托莫西汀有关。

下述不良反应列表来自于成年人临床试验中的不良事件报告和实验室检查以及上市后的自发报告。

不良反应列表

频率估计：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），十分罕见（＜1/10,000）。

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
代谢和营养疾病	食欲下降			
精神疾病	失眠 ²	激越 ³ 、性欲减退、睡眠障碍、抑郁和情绪低落 ⁴ 、焦虑	自杀相关事件 ⁶ 、攻击性、敌意和情绪不稳 ⁶ 、坐立不安、抽动 ⁶	精神病性症状（包括幻觉） ⁶
神经系统疾病	头痛	头晕、味觉障碍、感觉异常、嗜睡（包括镇静）、震颤	晕厥、偏头痛、感觉减退 ⁶	惊厥癫痫发作 ⁶
眼科疾病			视物模糊	
心脏疾病		心悸、心动过速	QT间期延长 ⁶	
血管疾病		潮红、潮热	肢端寒冷	雷诺现象
呼吸、胸和纵膈疾病			呼吸困难（见【注意事项】）	
胃肠疾病	口干、恶心	腹痛 ¹ 、便秘、消化不良、胃肠胀气、呕吐		
肝胆疾病				肝功能试验异常/升高、黄疸、肝炎、肝损伤、急性肝衰竭、胆红素素升高 ⁶
皮肤和皮下组织疾病		皮炎、多汗、 皮疹	过敏反应 ⁴ 、瘙痒、荨麻疹	
肌肉骨骼和结缔组织疾病			肌肉痉挛	
肾和泌尿系统疾病		排尿困难、尿频、排尿踌躇、尿滞留	尿急	
生殖系统和乳腺疾病		痛经、射精障碍、勃起障碍、前列腺炎、男性生殖器疼痛	射精失败、月经不规则、性高潮异常	阴茎持续勃起
一般疾病和给药部位状况		虚弱、疲劳、昏睡、寒颤、感觉神经紧张、易怒、口渴	感觉寒冷、胸痛（见【注意事项】）	
体格检查	血压升高 ¹ 、心率升高 ¹	体重降低		

¹也包括上腹痛、胃部不适、腹部不适和上腹部不适。

²包括初期、中段期和末段期（晨间早醒）失眠

³心率和血压以测定的生命体征为依据

⁴包括过敏反应或血管神经性水肿

⁵见【注意事项】项下相应内容

⁶见【注意事项】和【药物相互作用】项下相应内容

CYP2D6弱代谢型（PM）

CYP2D6弱代谢型（PM）患者中发生率至少为2%且发生率统计学显著大于CYP2D6强代谢型（EM）患者的不良事件如下：视力模糊（PM3.9%，EM1.3%），口干（PM34.5%，EM17.4%），便秘（PM11.3%，EM6.7%），感觉紧张（PM4.9%，EM1.9%），食欲下降（23.2%PMs，14.7%EMs），子宫肌痛（2.3%PMs，0.1%EMs），震颤（PM5.4%，EM1.2%），失眠（PM19.2%，EM11.3%），睡眠障碍（PM6.9%，EM3.4%），中段期失眠（PM5.4%，EM2.7%），末段期失眠（PM3%，EM0.9%），尿滞留（PM5.9%，1.2%EMs），勃起障碍（20.9%PMs，8.9%EMs），射精障碍（6.1%PMs，EM2.2%），多汗（PM14.8%，EM6.8%），肢端寒冷（PM3%，EM0.5%）。

【禁忌】

本品禁用于已知对托莫西汀或对本品中任何辅料过敏的患者。

托莫西汀禁止与单胺氧化酶抑制剂（MAOI）合用。停用MAOI治疗后至少2周内不应使用托莫西汀。停用托莫西汀后2周内不应开始MAOI治疗。

托莫西汀禁用于闭角型青光眼患者，因为临床试验显示，使用托莫西汀可导致瞳孔扩大的发生率增加。

托莫西汀禁用于患有严重心血管或脑血管疾病的患者（见【注意事项】—心血管影响）。严重心血管疾病包括重度高血压、心力衰竭、动脉闭塞性疾病、心绞痛、血液动力学显著异常的先天性心脏病、心肌梗病、心肌梗死、可能危及生命的心律失常与通道异常相关疾病（由离子通道功能障碍引起的疾病）。严重脑血管疾病包括脑动脉瘤或卒中。

托莫西汀禁用于患有嗜铬细胞瘤或有嗜铬细胞瘤病史的患者（见【注意事项】—心血管影响）。

【注意事项】

自杀相关行为

进行托莫西汀治疗的患者中已有自杀相关行为（自杀企图和自杀意念）的报告。双盲临床试验中自杀相关行为为不常见，但对于儿童和青少年，托莫西汀治疗组的发生率高于安慰剂对照组（对照组无自杀相关事件发生）。在成年人双盲临床试验中，托莫西汀治疗组和安慰剂对照组之间的自杀相关行为发生率无差异。正接受ADHD治疗的患者应密切监测自杀相关行为是否出现或加重。

猝死和原有心脏病异常

接受常用剂量托莫西汀治疗的心脏结构异常患者中已有猝死报告。尽管一些严重的心脏结构异常本身即可导致猝死风险升高，但是已知存在严重心脏结构异常的患者应在心脏病专家的指导下谨慎使用托莫西汀。

心血管影响

托莫西汀对心率和血压有影响。

大部分服用托莫西汀的患者发生了轻度心率升高（平均值<10bpm）和/或血压升高（平均值<5mmHg）（见【不良反应】项下相应内容）。

但是，将对照和非对照ADHD临床试验的数据进行综合分析后显示，约8-12%的儿童和青少年以及6-10%的成年人出现更明显的心率变化（20次/分或更高）和血压变化（15-20mmHg或更高）。对这些临床试验数据进行的分析显示，托莫西汀治疗期间有上述血压和心率变化的患者中，约15-26%的儿童和青少年以及27-32%的成年人出现持续或进行性升高。长期持续的血压变化可能引起心肌梗厚等临床结局。

因此，考虑接受托莫西汀治疗的患者应全面采集病史，仔细进行体格检查，以评估是否存在心脏病。如果初始结果提示有此类病史或疾病，应当由心脏专科医生进行进一步的评价。

建议在治疗开始前、治疗期间的每次调整剂量后和至少每6个月进行心率和血压的测量和记录，以发现可能有临床意义的心率和血压升高。建议儿童患者使用百分位数图表。严重心血管或

脑血管疾病患者不得使用托莫西汀（见【禁忌】—严重心血管和脑血管疾病）。基础疾病可能因血压或心率升高而恶化的患者，例如高血压病患者、心动过速患者或者心血管或脑血管疾病患者，慎用托莫西汀。

托莫西汀治疗期间出现心悸、劳力性胸痛、不明原因晕厥、呼吸困难或其他可能提示心脏疾病症状的患者，应由心脏专科医生立即对其进行评价。

另外，先天性或获得性长QT间期患者或有QT间期延长家族史的患者应慎用托莫西汀（见【药物相互作用】和【不良反应】项下相应内容）。

已有体位性低血压的报告，因此如果患者存在任何易导致低血压的情况或者导致心率或血压突然变化的情况，应慎用托莫西汀。

脑血管影响

有其他脑血管疾病危险因素（例如心血管疾病史、合并使用可导致血压升高的药物）的患者，在托莫西汀治疗开始后应在每次就诊时评估神经系统症状和体征。

肝脏影响

肝损伤表现为肝酶升高和伴随有黄疸的胆红素升高，很罕见但已有自发报告。严重肝损伤，包括急性肝功能衰竭，也很罕见但亦有报告。有黄疸或者实验室检查证实有肝损伤的患者应停用托莫西汀，而且不得重新使用。

精神病性或躁狂症状

既往无精神病或躁狂史的患者在治疗中出现的精神病性或躁狂症状，例如幻觉、妄想、躁狂或激越，可能是由常用剂量的托莫西汀引起的。如出现此类症状，应考虑由托莫西汀引起的可能性，并考虑停止治疗。不能排除托莫西汀具有导致原有精神病性或躁狂症状恶化的可能性。

攻击行为，敌意或情绪不稳

临床试验中，托莫西汀治疗组的儿童、青少年和成年人的敌意（主要为攻击性、对抗行为和愤怒）发生率高于安慰剂组。托莫西汀治疗组中，儿童的情绪不稳发生率高于安慰剂组。应密切监测患者是否出现攻击行为、敌意或情绪不稳或者这些行为是否有加重。

过敏

过敏反应，包括变态反应、皮疹、血管神经性水肿和荨麻疹，在接受托莫西汀治疗的患者中虽不常见但已有报告。

癫痫发作

接受托莫西汀治疗时，有癫痫发作的潜在风险。有癫痫发作史的患者应慎用托莫西汀。任何出现癫痫发作或癫痫发作频率升高且未发现其他病因的患者应考虑停用托莫西汀。

生长和发育

儿童和青少年患者在接受托莫西汀治疗期间，应监测其生长和发育情况。应对长期治疗的患者进行监测，生长或体重增长不佳的儿童和青少年应考虑降低治疗剂量或中断治疗。

临床试验没有提示托莫西汀对认知能力或性成熟具有不良影响，但现有的长期治疗数据有限。因此，应对需要长期治疗的患者进行密切监测。

共病抑郁、焦虑和抽动的新发或恶化

在共病慢性运动性抽动或Tourette综合症的ADHD儿童患者中进行的一项对照研究显示，托莫西汀治疗组与安慰剂治疗组相比，抽动并未加重。在共病抽动症的ADHD青少年患者中进行的一项对照研究显示，托莫西汀治疗组与安慰剂治疗组相比，抑郁并未加重。在共病焦虑症的ADHD患者中进行的两项对照研究（一项为儿童患者研究，一项为成年患者研究）显示，托莫西汀治疗组与安慰剂治疗组相比，焦虑并未加重。

接受托莫西汀治疗的患者中，焦虑和抑郁或情绪低落的市场后报告罕见，抽动报告也很罕见（见【不良反应】项下相应内容）。

使用托莫西汀治疗ADHD的患者应监测是否出现焦虑症状、情绪低落和抑郁或抽动，或者现有症状是否有加重。

6岁以下儿童

托莫西汀不应用于6岁以下儿童，因为托莫西汀在该年龄组的疗效和安全性尚不明确。

其他治疗应用

托莫西汀不适用于治疗严重抑郁发作和/或焦虑，在患有这些疾病但未患ADHD的成年人中进行的临床试验的结果显示，托莫西汀与安慰剂相比并无疗效（见【临床试验】项下相应内容）。

托莫西汀口服液含山梨醇。罕见遗传性果糖不耐受的患者不应服用托莫西汀。本品每毫升含有2.64mg的钠，最大剂量（100mg 托莫西汀）中所含的钠等于WHO推荐的成人每日最大摄入量（2g 钠）的3.3%。

对驾驶和机械操作能力的影响

对驾驶和机械操作能力影响的数据有限。托莫西汀对驾驶和机械操作能力有轻微影响。托莫西汀与安慰剂相比，儿童和成年患者中疲劳、嗜睡和头晕的发生率升高。建议患者在驾驶汽车或操作危险机械时慎用托莫西汀，直到能充分肯定操作能力不受托莫西汀影响。

【孕产妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

总体而言，动物研究中未发现托莫西汀对妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或产后发育有直接的危害作用（见【药理学研究】—毒理学研究相应内容）。关于托莫西汀妊娠期暴露的临床数据有限。这些数据不足以表明托莫西汀与妊娠和/或哺乳的不良结局有关或无关。妊娠期间不应使用托莫西汀，除非潜在获益超过了对胎儿的潜在风险。

哺乳

托莫西汀和其代谢产物在大鼠的乳汁中分泌。目前尚不清楚托莫西汀是否在人类的乳汁中分泌。由于缺乏相关数据，因此哺乳期间应避免使用托莫西汀。

【儿童用药】

6岁以下儿童患者用药的安全性尚未确立。

【老年用药】

尚未系统性地评价65岁以上患者使用托莫西汀的情况。

【药物相互作用】

单胺氧化酶抑制剂（MAOI）

托莫西汀不应与MAOI同时使用（见【禁忌】项下相应内容）。

CYP2D6抑制剂（SSRI（例如氟西汀、帕罗西汀）、奎尼丁、特比萘芬）

托莫西汀经CYP2D6途径代谢，因此使用上述药物的患者中，其药物暴露量可能会升高6-8倍，C_{ss}最多可升高3-4倍。已使用CYP2D6抑制剂的患者可能需要减缓剂量递增速率并降低最终剂量。如果托莫西汀剂量递增至合适剂量后开始处方或停止使用CYP2D6抑制剂，应重新评价患者的临床反应和耐受性，以确定是否需要调整剂量。

托莫西汀的体内暴露量出现临床相关升高的风险尚不清楚，因此CYP2D6弱代谢型患者在合并使用托莫西汀和除CYP2D6以外的其他细胞色素P450酶的强效抑制剂时须谨慎。

沙丁胺醇（或其他β 2受体激动剂）

接受沙丁胺醇（或其他β 2受体激动剂）高剂量雾化吸入或全身给药的患者应慎用托莫西汀，因为可能会出现心血管影响。

关于该相互作用的研究结果是互相矛盾的。合并使用托莫西汀（60mg，每天2次，连续5天）和沙丁胺醇（全身给药，600 μg，2小时内静脉输注给药）会导致心率和血压升高。最初合并使用沙丁胺醇和托莫西汀后该作用最明显，但8小时后恢复至基线值。然而，在一项针对托莫西汀强代谢型亚洲健康成年人进行的单独研究中，标准吸入剂量的沙丁胺醇（200 μg）与托莫西汀（80mg，每天1次，连续5天）短期合并用药时，受试者的血压和心率并未增加。合用或不合用托莫西汀的情况下，多次吸入沙丁胺醇（800 μg）后的心率无差异。合并使用上述药物期间，应注意监测心率和血压，如心率和血压显著升高，应调整托莫西汀或沙丁胺醇（或其他β 2受体激动剂）的剂量。

托莫西汀与其他具有QT延长作用的药物（例如神经松弛剂、IA类和III类抗心律失常药、莫西沙星、红霉素、美沙酮、甲氧氟、三环类抗抑郁药、锂或西沙比利）、导致电解质紊乱的药物（例如噻嗪类利尿剂）和抑制CYP2D6的药物同时给药，可能会导致QT间期延长风险增加。

接受托莫西汀治疗时，有癫痫发作的潜在风险。与已知可能降低癫痫发作阈值的药物（例如三环类抗抑郁药或 SSRI、神经松弛剂、吩噻嗪类或丁酰苯、甲氧氟、氯氟、安非他酮或马来酸）合并使用时须谨慎（见【注意事项】项下相应内容）。另外，建议在停用苯二氮卓类药物合并治疗时须谨慎，因为可能导致撤药性癫痫发作。

降压药

托莫西汀和降压药同时使用时应谨慎。因为可能导致血压升高，托莫西汀可能降低降压药/高血压治疗药物的有效性。应注意监测血压，如血压出现显著变化，应回顾托莫西汀或降压药的治疗情况。

升压药或可能导致血压升高的药物

托莫西汀可能会加重对血压的影响，因此当其与升压药或可导致血压升高的药物（例如沙丁胺醇）同时使用时应谨慎。应注意监测血压，如血压出现显著变化，应回顾托莫西汀或升压药的治疗情况。

影响去甲肾上腺素的药物

影响去甲肾上腺素的药物和托莫西汀合并使用时应谨慎，因为有可能产生叠加或协同药理学效应的可能。例如，丙咪唑、文拉法辛和米氮平等抗抑郁药，或者解充血药伪麻黄碱或去氧肾上腺素。

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。

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、乙醚水杨酸、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白蛋白的结合。

【药物过量】

症状和体征

托莫西汀上市后，已有关于单独用药时出现非致命性的急性和慢性过量的报告。最常报告的关于急性和慢性过量的症状有胃肠道症状、嗜睡、头晕、震颤和行为异常。多动和激动也已经被报告。还观察到了轻至中度交感神经系统激活的症状和体征（例如，心动过速、血压升高、瞳孔扩大、口干）并收到了痒痒和皮疹报告。大多数事件的严重程度为轻度至中度。在一些涉及托莫西汀的用药过量病例中，有癫痫发作的报告，QT间期延长很罕见。也有致命性急性过量的报告，涉及托莫西汀和至少一种其他药物混合使用。

关于托莫西汀用药过量的临床试验经验有限。在临床试验中未出现致命性用药过量。

药物过量的处理

应保持气道通畅。如果距患者用药不到1小时，可给予活性炭限制药物吸收。建议监测心脏和生命体征，并采取适当的对症和支持治疗。观察患者至少6小时。托莫西汀的蛋白结合率很高，因此使用透析来处理用药过量可能作用不大。

【临床试验】

儿童人群

在超过5000名儿童和青少年ADHD患者中进行了托莫西汀研究。在6项持续时间为6-9周的随机、双盲、安慰剂对照试验中首先确定了托莫西汀在ADHD治疗方面的急性疗效。通过比较托莫西汀治疗组和安慰剂组从基线到终点的平均变化来评价ADHD的体征和症状。所有6项试验中，托莫西汀在减轻ADHD体征和症状方面均统计学显著优于安慰剂。

此外，在一项超过400名儿童和青少年参加的1年期安慰剂对照试验中证明了托莫西汀在维持症状缓解方面的疗效，该试验主要在欧洲进行（首先是约3个月的开放性急性治疗，随后是9个月的双盲安慰剂对照维持治疗）。1年后，托莫西汀治疗组和安慰剂组的患者复发比例分别为 18. 7%和31. 4%。托莫西汀治疗1年后，继续接受托莫西汀治疗6个月的患者与停止活性药物治疗并改为安慰剂治疗的患者相比，复发或部分症状复发的可能性较小（分别为2vs. 12%）。对于儿童和青少年，长期治疗期间应定期评估持续治疗的价值。

托莫西汀每日一次晨服或分次在早晨及下午/傍晚服药均有效。经老师和家长确认，托莫西汀每日一次给药可降低ADHD症状严重程度方面统计学显著优于安慰剂。

活性对照研究

一项旨在检验托莫西汀是否不少于标准对照药哌醋甲酯缓释剂的随机、双盲、平行组、6周儿童研究显示，该对照药物的缓解率优于托莫西汀。有效者比例分别为23. 5%（安慰剂）、44. 6%（

托莫西汀）和56. 4%（哌醋甲酯）。托莫西汀和对照药物均在统计学上优于安慰剂，哌醋甲酯在统计学上优于托莫西汀（p=0. 016）。但是，该研究排除了对兴奋剂无反应的患者。

以下内容来自本品英国上市说明书，中国未批准本品用于成人治疗。

成人人群

超过4800名符合DSM-IV中ADHD诊断标准的成人中进行了托莫西汀研究。在持续时间为10-16周的多项随机、双盲、安慰剂对照试验中确定了托莫西汀对成人治疗的急性疗效。通过比较托莫西汀治疗组和安慰剂治疗组从基线到终点的平均变化来评价ADHD的体征和症状。所有6项试验中，托莫西汀在减轻ADHD症状和体征方面均统计学显著优于安慰剂（表X）。在全部6项急性研究中，托莫西汀治疗患者在终点时的临床总体印象-严重程度（CGI-S）评分改善统计学显著大于安慰剂治疗患者；在评估ADHD相关功能改善的全部3项急性研究中，托莫西汀治疗患者的ADHD相关功能改善统计学显著大于安慰剂治疗患者（表X）。两项6个月安慰剂对照研究证实了托莫西汀的长期疗效，但是第三项长期研究并未证实这一点（表X）。

表X 安慰剂对照研究中疗效测量指标的平均变化

		有至少一个基线后值的患者较基线的变化（LOCF）						
研究	治疗	N	CAARS-Inv:SV或A1RSR*		CGI-S		AAQoL	
			平均变化	p值	平均变化	p值	平均变化	p值
急性研究								
LYAA	ATX	133	-9.5	0.006	-0.8	0.011	-	-
	PBO	134	-6.0		-0.4		-	
LYAO	ATX	124	-10.5	0.002	-0.9	0.002	-	-
	PBO	124	-6.7		-0.5		-	
LYBY	ATX	72	-13.6	0.007	-1.0	0.048	-	-
	PBO	75	-8.3		-0.7		-	
LYDQ	ATX	171	-8.7	<0.001	-0.8	0.022	14.9	0.030
	PBO	158	-5.6		-0.6		11.1	
LYDZ	ATX	192	-10.7	<0.001	-1.1	<0.001	15.8	0.005
	PBO	198	-7.2		-0.7		11.0	
LYEE	ATX	191	-14.3	<0.001	-1.3	<0.001	12.83	<0.001
	PBO	195	-8.8		-0.8		8.20	
长期研究								
LYBV	ATX	185	-11.6	0.412	-1.0	0.173	13.90	0.045
	PBO	109	-11.5		-0.9		11.18	
LYCU	ATX	214	-13.2	0.005	-1.2	0.001	13.14	0.004
	PBO	216	-10.2		-0.9		8.62	
LYCW	ATX	113	-14.3	<0.001	-1.2	<0.001	-	-
	PBO	120	-8.3		-0.7		-	

缩略词：AAQoL=成人ADHD生活质量总评分；A1RSR=成人ADHD研究者症状评定量表

总评分；ATX=托莫西汀；CAARS-Inv:SV=Conners成人ADHD 评定量表，研究者评定的筛选版本总ADHD症状评分；CGI-S=临床总体印象-严重程度；LOCF=末次观察结转；PBO=安慰剂。

*ADHD症状量表：研究LYBY的结果来自A1RSR；其中其他研究的结果来自CAARS-Inv:SV。

采用基线观察结转法对无基线后测量值患者（即所有治疗患者）进行灵敏度分析，其结果与表X中的结果一致。

采用多种先验与事后定义，对所有6项急性研究和2项成功长期研究中具有临床意义的疗效进行的分析显示，托莫西汀治疗患者中的有效率统计学显著高于安慰剂治疗患者（表Y）。

表Y 安慰剂对照研究汇总中符合缓解标准的患者数量（n）和百分比

组 治 疗	缓解定义为 CGI-S至少改善1分			缓解定义为 终点时CAARS-Inv:SV改善40%		
	N	n(%)	p值	N	n(%)	p值
急性研究汇总*						
ATX	640	401 (62. 7%)	<0. 001	841	347 (41. 3%)	<0. 001
PBO	652	283 (43. 4%)		851	215 (25. 3%)	
长期研究汇总*						
ATX	758	482 (63. 6%)	<0. 001	663	292 (44. 0%)	<0. 001
PBO	611	301 (49. 3%)		557	175 (31. 4%)	

*囊括了表X中的所有研究，除了：急性CGI-S缓解分析排除了2项共病患者研究（LYBY、LYDQ）；急性CAARS缓解分析排除了1项研究，在该研究中进行CAARS评定（LYBY）。

在急性研究中，有两项研究考察了伴发酗酒或社交焦虑障碍的ADHD患者。在这两项研究中，患者的ADHD症状均得到了改善。在伴发酗酒的 研究中，托莫西汀和安慰剂之间的饮酒行为无差异。在伴发焦虑的研究中，伴发的焦虑情况未因托莫西汀治疗而加重。

一项研究在经过最初24周的活动性药物治疗期后，将符合具有临床意义的疗效标准（定义为CAARS-Inv:SV和CGI-S评分均有改善）的患者以双盲方式随机分配至托莫西汀治疗组或安慰剂对照组，进行额外6个月的治疗，结果证明了托莫西汀在维持症状缓解方面的疗效。6个月治疗结束时，托莫西汀治疗组中仍符合具有临床意义的疗效标准的患者比例大于安慰剂治疗组（64. 3%vs. 50. 0%；p<0.001）。托莫西汀治疗组证明在功能维持方面优于安慰剂治疗组，表现为 3 个月间期（p<0.003）和6个月间期（p=0.002）时成人ADHD生活质量（AAQoL）总评分的平均变化较低。

QT/QTc研究

在健康成年CYP2D6弱代谢型（PM）受试者中进行了一项全面QT/QTc研究，托莫西汀给药剂量高达60mg，每日2次，结果证明在最高预期浓度下，托莫西汀对QTc间期的影响与安慰剂无显著差异。随着托莫西汀浓度增加，QTc间期略微延长。

【药理学毒理】

作用机制和药效学效应

托莫西汀是一种具有高度选择性的强效突触前去甲肾上腺素转运体抑制剂（推测这是其作用机制），其对5-羟色胺或多巴胺转运体无直接影响。托莫西汀对其他去甲肾上腺素能受体或其他神经递质转运体或受体的亲和力和极小。托莫西汀有两种主要氧化代谢产物：4-羟基托莫西汀和N-去甲基托莫西汀。4-羟基托莫西汀也是去甲肾上腺素转运体抑制剂，与托莫西汀等效，但是与托莫西汀不同的是，该代谢产物对5-羟色胺转运体也有一定抑制活性。但是，对5-羟色胺转运体的影响可能极小，因为大部分4-羟基托莫西汀会被进一步代谢，故其在血浆中的浓度非常低（在强代谢者中为托莫西汀浓度的1%，在弱代谢者中为托莫西汀浓度的0. 1%）。与托莫西汀相比，N-去甲基托莫西汀的药理学活性非常低。稳态时，强代谢者中N-去甲基托莫西汀的血浆浓度较低，弱代谢者中与母体药物浓度相当。

托莫西汀不是精神兴奋剂，也不是安非他明衍生物。在一项比较托莫西汀和安慰剂作用的随机、双盲、安慰剂对照、药物滥用可能性研究 中研究，托莫西汀不会产生兴奋或欣快反应模式。

毒理研究

基于传统安全性药理学研究、重复剂量毒性研究、遗传毒性研究、致癌性研究或生殖毒性研究，临床数据显示本品对人体无特殊危害。由于动物对药物的临床反应（或夸大的药理学反应）所造成的剂量限制以及不同物种间的代谢差异，非临床研究中心动物在其最大耐受剂量下所产生的托莫西汀暴露量近似于或略高于CYP2D6弱代谢者在推荐的最大日剂量下所达到的暴露量。

在幼年大鼠中进行了一项研究以评价托莫西汀对生长和神经行为及性发育的影响。观察到阴道开放（所有剂量）和包皮分离（≥10mg/kg/天）的时间略有推迟，附睾重量和精子数量（≥10 mg/kg/天）略有降低；但是，对生育力或生殖能力无影响。这些结果对人类的意义尚不清楚。

托莫西汀以高达100mg/kg/天剂量在整个器官形成期通过强泻法给予妊娠家兔。在该剂量下，3项研究中有1项观察到活胎减少、早期吸收胎增加、颈动脉起源异常和锁骨下动脉缺如的发生率略有升高。这些结果是在产生轻微母体毒性的剂量下观察到的。这些结果的发生率在历史对照值以内。这些结果的无效应剂量为30mg/kg/天。100mg/kg/天剂量下家兔的非结合托莫西汀暴露量（AUC）约为最大日剂量1. 4mg/kg/天/天人体暴露量的3. 3倍（CYP2D6强代谢型）和0. 4倍（CYP2D6弱代谢型）。3 项家兔研究中有一项的结果不确定，对人类的意义尚不清楚。

【药代动力学】

托莫西汀在儿童和青少年中的药代动力学与成人中类似。尚未在6岁以下的儿童中评价托莫西汀的药代动力学。

药代动力学研究显示托莫西汀胶囊和托莫西汀口服液具有生物等效性。吸收：托莫西汀口服给药后吸收快速且几乎完全被吸收，在给药后平均约1-2小时达到最大观察血浆浓度（C_{max}）。口服给药后托莫西汀的绝对生物利用度范围为63%-94%，这取决于首过效应的个体间差异。托莫西汀可单独服用或与食物同服。

分布：托莫西汀分布广泛，血浆蛋白（主要是白蛋白）结合率高（98%）。

生物转化：托莫西汀主要通过细胞色素P450 2D6（CYP2D6）酶途径进行生物转化。该途径活性降低的个体（弱代谢者）在高加索人中约占7%，这些人的托莫西汀血浆浓度高于活性正常的人（强代谢者）。弱代谢者中托莫西汀的 AUC 约为强代谢型的10倍，C_{ss, max}约为强代谢型的5倍。形成的主要氧化代谢产物为4-羟托莫西汀，该代谢产物快速被葡萄糖醛酸化。4-羟托莫西汀与托莫西汀等效，但是血浆浓度远远低于托莫西汀。尽管4-羟托莫西汀主要通过CYP2D6形成，但是在缺乏 CYP2D6活性的个体中，4-羟托莫西汀可通过其他几种细胞色素P450酶形成，只是速度较慢。在治疗剂量下托莫西汀不抑制或减少CYP2D6。

细胞色素P450酶：托莫西汀不会导致细胞色素P450酶（包括CYP1A2、CYP3A、CYP2D6和CYP2C9）出现有临床意义的抑制或降低。

消除：口服给药后托莫西汀在强代谢者中的平均消除半衰期为3. 6小时，在弱代谢者中为21小时。托莫西汀主要以4-羟托莫西汀-O-葡萄糖醛酸形式出体外，主要经尿液排泄。

线性/非线性：强代谢者和弱代谢者中，托莫西汀的药代动力学在所研究的剂量范围内均呈线性。

特殊人群

与具有相同CYP2D6强代谢基因型的健康对照相比，肝损伤导致托莫西汀清除率降低、暴露量增加（中度损伤者AUC增加2倍，重度损伤者增加4倍）、母体药物半衰期延长。中度至重度肝损伤患者（ChildPugh级和级）应调整初始剂量和目标剂量（见【用法用量】项下相应内容）。

终末期肾病（ESRD）受试者中托莫西汀的平均血浆浓度通常高于健康对照受试者的平均血浆浓度，表现为C_{max}（差异为7%）和AUC_{0-∞}（差异约为65%）升高。根据体重进行调整后，两组间的差异最小化。ESRD个体中托莫西汀及其代谢产物的药代动力学表明无需进行剂量调整（见【用法用量】项下相应内容）。

【贮藏】

密封，10-30℃保存。

【包装】

本品采用口服液体制药用聚丙烯瓶进行包装，100ml/瓶，1瓶/盒。本品包装还配有一套给药装置，包括一个5ml口服给药器（以0. 5ml为刻度单位）和一个压入式瓶适配器。

【有效期】

24 月（首次开封后保质期为45天）

【执行标准】

YBH11902023

【批准