

思敏 膠囊 10、18、25、40 毫克

Mixre Capsules 10、18、25、40 mg

(Atomoxetine)

警語：孩童及青少年的自殺意念

以 atomoxetine 治療患有注意力缺損/過動症 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) 的孩童或青少年短期研究中，有增加自殺想法的風險性。若欲以 atomoxetine 治療孩童或青少年時，須衡量風險性與臨床需要性。與 ADHD 同發的共病可能與增加自殺意念和行為的風險性有關。病人開始治療時，需密切注意是否有自殺想法及行為，臨床是否惡化或不尋常的行為改變。應告知家人及照顧者，密切觀察及與醫師溝通的必要性。Atomoxetine 核准治療孩童與成人的 ADHD 病人，未核准治療重鬱症病人。

數個短期(6 至 18 週)以 atomoxetine 治療孩童及青少年、安慰劑對照的研究試驗(共有 12 個試驗，總人數超過 2,200 名病人，其中包括 11 個 ADHD 試驗及 1 個尿床試驗)共同納入分析，結果顯示相對於安慰劑，服用 atomoxetine 在治療早期，有較高的自殺想法風險性。病人服用 atomoxetine 有自殺想法的平均風險性是 0.4%(5/1,357 位病人)，安慰劑治療病人(851 位)則無。這些試驗中皆無發生自殺事件。[見警語與注意事項(5.1)]

1. 適應症與用法

適應症：注意力缺損/過動症(ADHD)。

說明：

1.1 診斷考量

ADHD 的診斷 (DSM-IV) 必須顯示有引起損傷的過動-衝動或注意力不集中且在 7 歲以前出現的症狀。此症狀必須持續出現、必須比在一般同一成長發育階段的人所觀察到的更嚴重、必須引起在臨床上有有意義的損傷，如社交、學校或職業功能，而且必須出現在兩個以上的場合，如學校(或工作)及家裡。症狀必須無法以其他精神疾病解釋。

ADHD 的特定病因不明，亦無單一的診斷性檢測方法。適當的診斷不只需要醫學方面，同時也須用到特殊心理學、教育及社會方面的資源。可能會或不會有學習障礙。必須根據病人完整的病史及評估結果來作診斷，不可只靠所需之 DSM-IV 特徵數診斷。

對於注意力不集中型(Inattentive Type)，下列症狀至少必須出現 6 種以上，且持續至少 6 個月：無法注意細節且粗心犯錯、缺乏持久注意力、無法耐心傾聽、無法完成工作、組織能力差、無法從事需長期動腦力的工作、丟掉東西、容易分心、健忘。對於過動-衝動型(Hyperactive-Impulsive Type)，下列症狀必須出現至少 6 種以上，且持續至少 6 個月：坐立不安/扭動身體、離開座位、不當的跑來跑去/爬上爬下、難以從事安靜的活動、如同機器般轉動不停、話講不停、未加思索便衝口而出、無法等待輪流、打擾別人。對於綜合型(Combined Type)的診斷，必須同時符合注意力不集中及過動-衝動的標準。

1.2 完整治療計劃的需要性

Atomoxetine 為 ADHD 整體治療計劃中不可或缺的一部分，ADHD 整體治療計劃可能包括其他測量有此症狀的病人之方法(心理、教育、社會方面)。藥品治療可能不適用於所有患有此症狀的病人。藥品並非用來治療環境因素和/或包括精神病在內的其他主要精神疾病而間接產生症狀的病人。對於有此診斷的孩童及青少年，適當的教育安排是很重要的，且社會心理介入通常有幫助。僅使用以上方式而未臻改善時，醫師可依據病人症狀的長期性及嚴重性的評估結果，決定藥品治療處方。

2. 用法用量

2.1 急性期治療

體重 70 公斤以下的孩童和青少年的劑量 — Atomoxetine 起始每日總劑量應為約 0.5 mg/kg，至少 3 天後增加至每日目標總劑量，約 1.2 mg/kg，早晨服用一劑或於早晨及午後/傍晚平均各服用半劑。劑量超過 1.2 mg/kg/day 時，並未證實有額外的效益。[見臨床研究(14)]

孩童及青少年的每日總劑量不應超過 1.4 mg/kg 或 100 mg，以較低者為準。

體重超過 70 公斤的孩童和青少年以及成人的劑量 — Atomoxetine 起始每日總劑量應為 40 mg，至少 3 天後增加至每日目標總劑量，約 80 mg，早晨服用一劑或於早晨及午後/傍晚平均各服用半劑。在接下來的 2 到 4 週後，未達到最佳反應的病人可增加至最大劑量 100 mg。目前沒有較高劑量會增加效用的支持性數據。[見臨床研究(14)]

體重超過 70 公斤的孩童和青少年以及成人的最大每日總劑量建議為 100

mg。

2.2 維持/持續治療

目前普遍上同意 ADHD 的藥品治療可能需延長時間。於一個對照性試驗中，對於兒科的 ADHD 病人(年齡 6~15 歲)，在有效劑量範圍 1.2~1.8 mg/kg/day 內持續授予 atomoxetine，顯示是有益的。於維持治療階段中，被分配至 atomoxetine 組的病人，一般會繼續服用與開放性標記治療期時達療效之相同劑量。選擇持續服用 atomoxetine 的醫師，應定期重新評估每一位病人長期服用此藥的效益。[見臨床試驗(14)]

2.3 一般用藥資訊

Atomoxetine 可與食物併服或空腹服用。

Atomoxetine 停藥不須逐漸減量。

不應打開 atomoxetine 膠囊，須整顆服用。

單次服藥超過 120 mg 及每日總劑量在 150 mg 以上的安全性尚未充份評估。

2.4 特殊族群的使用劑量

肝功能不全病人的劑量調整 — 肝功能不全(HI)的 ADHD 病人，建議依下列調整劑量：中度的 HI 病人(Child-Pugh Class B)，起始及目標劑量應為一般劑量(不是 HI 的病人)的 50%。患有嚴重肝功能不全(Child-Pugh Class C)的病人，起始及目標劑量應為一般劑量的 25%。[見特殊族群(8.6)]

與 CYP2D6 強抑制劑併用或於已知為 CYP2D6 代謝緩慢的病人之劑量調整 — 體重 70 公斤以下的孩童和青少年服用 CYP2D6 強抑制劑，如 paroxetine、fluoxetine 及 quinidine 時或已知為 CYP2D6 代謝緩慢的病人，atomoxetine 起始劑量應為 0.5 mg/kg/day，若症狀在 4 週後仍無改善，且起始劑量的耐受性良好時，才可增加到 1.2 mg/kg/day 的一般目標劑量。

體重超過 70 公斤的孩童和青少年以及成人服用 CYP2D6 強抑制劑，如 paroxetine、fluoxetine 及 quinidine 時，atomoxetine 起始劑量應為 40 mg/day，若症狀在 4 週後仍無改善，且起始劑量的耐受性良好時，才可增加到 80 mg/day 的一般目標劑量。

3. 劑型與劑量

每顆 atomoxetine HCl 膠囊各含有相當於 10 mg (白/白)，18 mg(深藍/白)，25 mg (藍/白)，40 mg (藍/藍)的主成分 atomoxetine。

3.1 賦形劑

Colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose monohydrate, sodium stearyl fumarate.

Hard shell capsule：

Atomoxetine 10 毫克：Gelatin, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide.

Atomoxetine 18 毫克：FD&C blue no.1, FD&C red no.6, FD&C yellow no.4, gelatin, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide.

Atomoxetine 25、40 毫克：FD&C blue no.1, FD&C red no.3, FD&C yellow no.4, gelatin, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide.

4. 禁忌《依文獻記載》

4.1 過敏

Atomoxetine 禁用於已知對 atomoxetine 或本產品其他成分過敏的病人。[見警語與注意事項(5.8)]

4.2 單胺氧化酶抑制劑(MAOI)

Atomoxetine 不應與 MAOI 合併服用，或在停用 MAOI 後兩星期內服用。停止服用 atomoxetine 後兩星期內不可開始 MAOI 的治療。和其他會影響腦內單胺濃度的藥品一樣，已有報告指出，和 MAOI 併用時，會有嚴重、有時甚至致死的反應(包括高熱、僵直、肌肉痙攣、可能伴有生命徵象急速變動的自律神經不穩定、以及極度躁動至精神錯亂及昏迷之精神狀態的變化)。有些個案會出現類似抗精神病藥品惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome)的特徵。合併服用這些藥品或服用時間很接近時，可能會發生這類的反應。[見藥品交互作用(7.1)]

4.3 狹角性青光眼(Narrow Angle Glaucoma)

臨床試驗中，服用 atomoxetine 會使瞳孔放大的風險性增加。因此，不建議用於患有狹角性青光眼的病人。

4.4 嗜鉻細胞瘤

罹患嗜鉻細胞瘤或有嗜鉻細胞瘤病史的病人，在服用 atomoxetine 後曾經有血壓上升與脈率心律不整的嚴重不良反應報告，因此罹患嗜鉻細胞瘤或有嗜鉻細胞瘤病史的病人不應服用 atomoxetine。

4.5 嚴重心血管疾病

Atomoxetine 不應用於因為臨床上顯著的血壓上升或心跳加速(如：血壓上

升 15 至 20 mmHg 或心跳速率每分鐘增加 20 次)而可能導致病情惡化的嚴重心臟或血管疾病病人。[請見警語與注意事項(5.4)]

5. 警語與注意事項《依文獻記載》

5.1 自殺意念

以 atomoxetine 治療患有注意力不足/過動症 (ADHD) 的孩童及青少年短期研究中，有增加自殺想法的風險性。數個短期(6 至 18 週)、以 atomoxetine 治療孩童及青少年、安慰劑對照的研究試驗，共同分析結果顯示在服用 atomoxetine 治療早期，有較高的自殺想法風險性。共有 12 個試驗(11 個 ADHD 及 1 個尿床)，超過 2,200 名病人(包括 1,357 名服用 atomoxetine，851 名服用安慰劑)納入分析。病人服用 atomoxetine 有自殺想法的平均風險性是 0.4%(5/1,357 位病人)，相對於安慰劑治療的病人則無。2,200 名病人中有 1 名以 atomoxetine 治療的病人企圖自殺。這些試驗中皆無發生自殺事件。所有事件皆發生在 12 歲及以下的孩童，且都發生在治療的第一個月中。目前未知兒科病人自殺想法之風險性是否延續至長期服用。針對以 atomoxetine 治療 ADHD 或重鬱症(MDD)之成年病人的類似分析中，均未顯示增加自殺想法及行為的風險性與服用 atomoxetine 的相關性。

所有服用 atomoxetine 的兒科病人，特別是在藥品療程的最初數月內，或是劑量增加或減少時，應適當監控並密切觀察是否有自殺行為、臨床的惡化，以及不尋常的行為改變。

曾通報與 atomoxetine 相關的症狀有：焦慮、激躁、恐慌發作、失眠、易怒、敵意、侵略性、衝動、靜坐困難(psychomotor restlessness)、輕躁症(hypomania)及躁症。雖然這些症狀的出現與自殺衝動之間的連結未正式建立，但仍須考量其可能成為自殺行為表現的前兆。因此，對於服用 atomoxetine 的病人必須觀察這些症狀的出現。

病人經歷有自殺行為或可能是自殺行為表現前兆的症狀，應考慮改變治療方法或停藥。尤其當這些症狀嚴重或突然發生，或不是病人現有的症狀時。

服用 atomoxetine 的兒科病人，其家人與照顧者須警覺應監控病人是否有激躁、易怒、不尋常的行為改變，和上述其他症狀及自殺行為表現，並須立刻通報醫護人員的必要性。監控也須包括家人與照顧者的每日觀察。

5.2 嚴重肝臟損害

上市後報告指出 atomoxetine 可能引起嚴重肝臟損害。雖然在約 6,000 位病人的臨床試驗中，並未發現任何肝臟損害的跡象；但上市後經驗中，有很少的臨床上有意義肝臟損害案例被認為可能與服用 atomoxetine 有關。有很少的肝衰竭報告案例，包含一個造成肝臟移植的案例。因為有些案例可能未呈現於報告中，所以無法確實估計這些反應的發生頻率。大部分肝臟損害的報告案例是在開始服用 atomoxetine 後 120 天被發現，有些病人出現肝臟酵素升高(超過正常上限(ULN)的 20 倍)以及黃疸(膽紅素超過 ULN 的 2 倍)，停藥後即復原。其中 1 位病人，肝臟的損害表現於升高的肝臟酵素(ULN 的 40 倍)以及黃疸(膽紅素升至 ULN 的 12 倍)，當再度投藥後又有復發的情形，而停藥後即復原，此為一 atomoxetine 可能造成肝臟損害的證據。這些反應可能發生在開始治療數月後，然停藥後實驗室數據異常可能持續惡化達數星期。上述肝臟損害的病人已復原，且不需肝臟移植。

產生黃疸或實驗室證據顯示有肝臟損害的病人，必須停止服用 atomoxetine，且不可再服用。出現第一個肝功能不全的症狀或徵兆時(如搔癢、暗色尿液、黃疸、肝右上部壓痛或無法解釋的類似感冒症狀)，必須進行實驗室檢驗肝臟酵素值。[見警語與注意事項(5.12)]

5.3 嚴重心血管事件

猝死與已患有心臟結構異常或其他嚴重心臟問題

孩童及青少年 — 以 atomoxetine 正常劑量治療患有心臟結構異常或其他嚴重心臟問題的孩童及青少年，曾有猝死的相關報告。雖然某些嚴重心臟問題本身已有增加猝死的風險性，但一般來說，對於孩童及青少年已知患有嚴重心臟結構異常、心肌病變、嚴重心律不正常或其他嚴重心臟問題而使其較易受 atomoxetine 的正腎上腺素作用影響者，不應使用 atomoxetine。

成人 — 以 atomoxetine 正常劑量治療成人的注意力缺損/過動症(ADHD)，曾有猝死、中風及心肌梗塞的報告。雖然 atomoxetine 在這些成人案例中的角色未知，但成人比孩童更可能有嚴重心臟結構異常、心肌病變、嚴重心律不正常、冠狀動脈疾病或其他嚴重心臟問題。成人臨床上有明顯的心臟異常者，應考慮不要使用。

評估 atomoxetine 治療中病人的心血管狀況

孩童、青少年或成人考慮 atomoxetine 治療時，應有仔細的病史(包含猝死或心室心律不整的家族病史評估)與身體檢查，以評估心臟疾病的存在，並且若發現這些疾病的跡象，應有更進一步的心臟評估(如心電圖和心臟超音波檢查)。Atomoxetine 治療期間，病人產生以下症狀，如運動引起之胸痛、無法解釋的暈倒或其他與心臟疾病相關的症狀，應儘快接受心臟評估。

5.4 血壓及心跳速率的作用

Atomoxetine 應謹慎用於因血壓上升或心跳加速而可能惡化原來疾病狀態的病人，如：高血壓、心搏過速、心血管或腦血管疾病病人。Atomoxetine

不應用於有嚴重心臟或血管疾病的病人，這些病人可能因為臨床上重要的血壓上升或心跳加速而導致病情惡化[請見禁忌(4.5)]。應於治療前、atomoxetine 劑量增加時、治療期間定期監測心跳及血壓，以偵測可能出現的臨床重要變化。

下表提供短期、安慰劑對照的臨床試驗中，兒童與成人族群發生血壓與心跳增加的百分比(舒張壓增加 ≥ 15 mmHg；收縮壓增加 ≥ 20 mmHg；心跳增加大於或等於 20 次/分鐘)(見表 1)。

表 1

	兒童急性 安慰劑對照				成人急性 安慰劑對照			
	最大值 ^a		試驗終點		最大值 ^a		試驗終點	
	Atomoxetin e	安慰劑	Atomoxetin e	安慰劑	Atomoxetin e	安慰劑	Atomoxetin e	安慰劑
	%	%	%	%	%	%	%	%
舒張壓增加 ≥ 15 mmHg	21.5	14.1	9.3	4.8	12.6	8.7	4.8	3.5
收縮壓增加 ≥ 20 mmHg	12.5	8.7	4.9	3.3	12.4	7.8	4.2	3.2
心跳增加 ≥ 20 次/分鐘	23.4	11.5	12.2	3.8	22.4	8.3	10.2	2.0

^a 臨床試驗中任何時候達到臨界值的病人比例。

小兒急性安慰劑對照試驗中：

- (1) 在試驗終點時 atomoxetine 治療的病人心跳速率比安慰劑治療的人平均增加 5.8 次/分鐘。
- (2) 在整體試驗期間，atomoxetine 組有 4.55%(104/2,287)的人曾發生心跳速率至少增加 23.07 次/分鐘(所有病人用藥前基期數值的第 99 百分位)，且心跳速率超過 111 次/分鐘(所有病人用藥前基期數值的第 99 百分位)，安慰劑組則是 1.42%(19/1,334)，兩組比較 $p < 0.001$ 。
- (3) 在試驗終點時 atomoxetine 治療的病人收縮壓比安慰劑治療的人平均增加 1.5 mmHg，而舒張壓比安慰劑治療的人平均增加 2.2 mmHg。
- (4) 在整體試驗期間，atomoxetine 組有 3.89%的人曾發生收縮壓超過 132 mmHg(所有病人用藥前基期數值的第 99 百分位)，安慰劑組則是 3.30%，兩組比較 $p = 0.019$ ；atomoxetine 組有 3.98%的人曾發生舒張壓超過 86 mmHg(所有病人用藥前基期數值的第 99 百分位)，安慰劑組則是 2.32%，兩組比較 $p < 0.001$ 。

成人急性安慰劑對照試驗中：

- (1) 在試驗終點時 atomoxetine 治療的病人心跳速率比安慰劑治療的人平均增加 4.7 次/分鐘。
- (2) 在整體試驗期間，atomoxetine 組有 7.33%(54/737)的人曾發生心跳速率至少增加 20.56 次/分鐘(所有病人用藥前基期數值的第 99 百分位)，且心跳速率超過 99 次/分鐘(所有病人用藥前基期數值的第 99 百分位)，安慰劑組則是 1.87%(14/747)，兩組比較 $p < 0.001$ 。
- (3) 在試驗終點時 atomoxetine 治療的病人收縮壓比安慰劑治療的人平均增加 1.6 mmHg，而舒張壓比安慰劑治療的人平均增加 1.3 mmHg。
- (4) 在整體試驗期間，atomoxetine 組有 5.29%(39/737)的人曾發生收縮壓超過 145 mmHg(所有病人用藥前基期數值的第 99 百分位)，安慰劑組則是 4.42%(33/747)；atomoxetine 組有 5.43%(40/737)的人曾發生舒張壓超過 95 mmHg，安慰劑組則是 4.28%(32/747)。

兒科病人的安慰劑對照、查驗登記臨床試驗中，有 0.3%(5/1,597)服用 atomoxetine 的病人發生心跳過速的不良反應，而安慰劑的病人有 0%(0/934)。快速代謝型(EM)病人平均心跳速率增加 5.0 次/分鐘，緩慢代謝型(PM)病人的平均心跳速率則增加 9.4 次/分鐘。

在可評估快速代謝型/緩慢代謝型(EM/PM)的成人臨床試驗中，緩慢代謝型病人的平均心跳增加明顯較快速代謝型多(11 次/分鐘相對於 7.5 次/分鐘)。對某些緩慢代謝型病人，這些心跳血壓的影響是有臨床重要性的。

在成人、安慰劑對照的查驗登記試驗中，有 1.5%(8/540)服用 atomoxetine 的病人發生心跳過速的不良反應，而安慰劑的病人有 0.5% (2/402)。

在可評估快速代謝型/緩慢代謝型(EM/PM)的成人臨床試驗中，緩慢代謝型病人的舒張壓之自基準值的平均改變明顯高於快速代謝型(4.21 mmHg 相對於 2.13 mmHg)，收縮壓自基準值的平均改變也有相同的情形(2.75 mmHg 相對於 2.40 mmHg)。對某些緩慢代謝型病人，這些血壓的改變是有臨床重要性的。

曾有服用 atomoxetine 的病人發生姿勢性低血壓(orthostatic hypotension)及暈倒(syncope)的報告。在孩童及青少年的查驗登記試驗中，有 0.2%(12/5,596)接受 atomoxetine 治療的病人曾出現姿勢性低血壓的症狀，0.8%(46/5,596)曾出現暈倒症狀。在短期、孩童及青少年的查驗登記試驗中，有 1.8%(6/340)接受 atomoxetine 治療的病人曾出現姿勢性低血壓的症狀，而安慰劑治療的病人有 0.5%(1/207)。在短期、孩童及青少年安慰劑對照、ADHD 的查驗登記試驗中，並無暈倒的報告。Atomoxetine 應小心使用在任何可能使病人發生低血壓、心跳或血壓突然改變的情況。

5.5 新精神病症狀或新躁症的出現

在沒有精神病或狂躁病史的孩童和青少年，發生與治療有關的精神或躁症等症狀，如：幻覺、妄想或狂躁，有可能是 atomoxetine 正常劑量引起的。若有上述症狀發生，應考慮 atomoxetine 為可能的原因，且應考慮停止治療。數個短期、安慰劑對照的研究試驗共同納入分析，相對於 1,056 個安慰劑治療病人中出現 0 個案例，atomoxetine 治療的病人約有 0.2% 出現這些症狀(1,939 個以 atomoxetine 正常劑量治療數週的病人有 4 個案例)。

5.6 雙極性疾患之篩選

治療合併有雙極性疾患的 ADHD 病人，因可能有誘發混合期/躁期發作之風險性，須加以注意。目前未知上述症狀是否即表示此轉變，開始以 atomoxetine 治療前，需適當篩選合併有憂鬱症狀的病人，確定是否有雙極性疾患之風險性，包括其詳細的精神病史(自殺、雙極性疾患與憂鬱之家族史)。

5.7 侵略行為或敵意

開始治療 ADHD 時，應監測病人有否出現或加重其侵略行為或敵意。孩童及青少年的 ADHD 病人，常有侵略行為或敵意。在兒童短期的對照性臨床試驗中，有 21/1,308(1.6%)atomoxetine 治療的病人自發性通報發生敵意相關的不良事件，相較於安慰劑組治療的病人則有 9/806(1.1%)(整體風險比率 1.33 [95% C.I. 0.67-2.64 - 統計上沒有顯著意義])。在安慰劑對照的成人臨床試驗中，有 6/1,697 (0.35%)atomoxetine 治療的病人自發性通報治療後發生敵意相關的不良事件，相較於安慰劑組治療的病人則有 4/1,560 (0.26%) (整體風險比率 1.38 [95% C.I. 0.39-4.88 - 統計上沒有顯著意義])。雖然這不是決定性的證明 atomoxetine 會引起侵略行為或敵意，但是在臨床試驗中，相較於安慰劑，接受 atomoxetine 治療的孩童、青少年及成人病人較常觀察到這些行為。

5.8 過敏反應

不常見，但已有報告病人服用 atomoxetine 後，會發生如：過敏性反應、血管神經性水腫(angioneurotic edema)、蕁麻疹及出疹之過敏反應。

5.9 膀胱排出尿液的影響

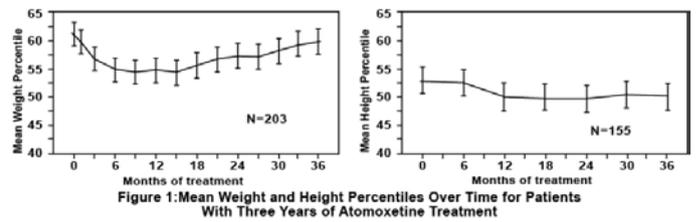
在成人 ADHD 的對照試驗中，相較於安慰劑治療組(分別有 0%、0/402; 0.5%、2/402)，atomoxetine 治療組其尿液滯留(1.7%、9/540)及排尿遲緩(5.6%、30/540)的比率增加。兩個成人 atomoxetine 受試者及 0 個安慰劑受試者因尿液滯留中斷對照性臨床試驗的治療。有尿液滯留或排尿遲緩的不適症狀時，應考慮和 atomoxetine 可能有關係。

5.10 陰莖持續勃起(priapism)

Atomoxetine 治療的青少年及成人病人，以有痛和無痛的陰莖持續勃起超過 4 小時的定義，上市後極少有陰莖持續勃起案例的報告。在某些有隨訪資訊的個案，此勃起情形可解除，有些則停用 atomoxetine。若懷疑有陰莖持續勃起的情形，需要及時的醫療照顧。

5.11 對於生長的影響

長期服用 atomoxetine 對生長影響的資料來自於一些開放性試驗，並將體重及身高的變化與人口標準化數據作比對。大致上，服用 atomoxetine 的兒科病人，前 9 至 12 個月的體重與身高增加落後預測的人口標準化數據。隨後，體重回升，在服用約 3 年時，體重平均增加 17.9 公斤，比依據基準線所作的預測多 0.5 公斤。大約 12 個月時，身高增加穩定；3 年時，以 atomoxetine 治療之病人平均增加 19.4 公分，比依據基準線所作的預測少 0.4 公分(參見 Figure 1)。



不論於青春期前或後才開始治療，這些生長模式大致相似。在青春期前開始治療的病人(≤8 歲的女孩，≤9 歲的男孩)，3 年後增加之體重平均比預測少 2.1 公斤，身高少 1.2 公分。青春期(8 歲至 13 歲之間的女孩，9 歲至 14 歲之間的男孩)及後期(大於 13 歲的女孩，大於 14 歲的男孩)的病人，治療 3 年後增加的平均體重與身高接近或超過預期。

緩慢代謝型(PM)與快速代謝型(EM)病人的生長模式皆雷同。緩慢代謝型(PM)治療至少 2 年後，體重增加平均比預測少 2.4 公斤，身高增加則少 1.1 公分；而快速代謝型(EM)體重增加平均比預測少 0.2 公斤，身高增加則少 0.4 公分。

在一個不超過 9 週的短期對照性試驗中，以 atomoxetine 治療的病人，體重平均減輕 0.4 公斤，長高 0.9 公分，而安慰劑治療的病人體重平均增加 1.5 公斤，長高 1.1 公分。一固定劑量的對照性試驗中，服用安慰劑以及 atomoxetine 0.5、1.2 及 1.8 mg/kg/day 劑量的各組中，分別有 1.3%、7.1%、19.3% 及 29.1% 的病人，體重減輕至少 3.5% 以上。

Atomoxetine 治療時，應監測病人的生長情形。

5.12 實驗室檢驗

不需例行性的實驗室檢驗。

CYP2D6 代謝 — 投予一劑的 atomoxetine，CYP2D6 緩慢代謝者(PMs)的 AUC 比快速代謝者(EMs)高 10 倍，最高濃度比快速代謝者高 5 倍。約有 7% 的白種人是緩慢代謝者。實驗室檢查可鑑定出 CYP2D6 緩慢代謝者。緩慢代謝者血中的濃度與服用 CYP2D6 強抑制劑劑量的量相似。緩慢代謝者血中的濃度較高導致一些 atomoxetine 的副作用比率較高[見不良反應(6.1)]。

5.13 合併使用 CYP2D6 的強抑制劑或使用於已知為 CYP2D6 代謝緩慢的病人

Atomoxetine 主要經由 CYP2D6 途徑代謝為 4-hydroxyatomoxetine。Atomoxetine 和 CYP2D6 強抑制劑(如：paroxetine、fluoxetine 及 quinidine)併用時，或使用於已知為 CYP2D6 代謝緩慢的病人，可能需調整劑量[見用法用量(2.4)和藥品交互作用(7.2)]。

5.14 長期服用

上市後報告指出 atomoxetine 可能造成嚴重肝臟損害。因此，選擇長期服用 atomoxetine 的醫師應針對每一位病人，定期重新評估 atomoxetine 的長期效用。

6. 不良反應《依文獻記載》

6.1 臨床試驗報告

在臨床研究中，5,382 個患有 ADHD 的孩童或青少年及 1,007 個患有 ADHD 的成人服用 atomoxetine。ADHD 臨床試驗期間，1,625 個孩童及青少年病人治療時間超過 1 年，2,529 個孩童及青少年病人治療時間超過 6 個月。

因為臨床試驗是在各種不同情況下進行，藥品在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率並不能直接與這個臨床試驗中的其他藥品相比較，也可能無法反映實際使用時的發生率。

孩童及青少年臨床試驗

孩童及青少年臨床試驗中，因不良反應停止治療的原因 — 在急性孩童及青少年的安慰劑對照性試驗中，atomoxetine 治療組有 3.0%(48/1,613)及安慰劑治療組有 1.4%(13/945)，因不良反應停止治療。在所有研究中(包括開放性及長期研究)，有 6.3% 的快速代謝型病人及 11.2% 的緩慢代謝型病人因不良反應而停止治療。在 atomoxetine 治療的病人中，曾有報告超過 1 個因易怒(0.3%，N=5)、嗜睡(0.3%，N=5)、侵略性(0.2%，N=4)、噁心(0.2%，N=4)、嘔吐(0.2%，N=4)、腹部疼痛(0.2%，N=4)、便秘(0.1%，N=2)、疲倦(0.1%，N=2)、覺得不舒服(0.1%，N=2)及頭痛(0.1%，N=2)而停止治療。

癲癇發作 — 尚未全面性評估 atomoxetine 對於患有癲癇發作疾病的兒科病人的使用，因在產品上市前的臨床研究試驗中，已排除這類病人。在臨床發展計畫中，曾報告有 0.2%(12/5,073)平均年齡 10 歲(範圍 6-16 歲)的孩童癲癇發作。這些臨床試驗中，緩慢代謝型者的癲癇發作風險有 0.3%(1/293)，相對於快速代謝型者有 0.2%(11/4,741)。

在急性孩童及青少年的安慰劑對照性試驗中，常見的不良反應 — 常見和服用 atomoxetine 有關的不良反應(發生率為 2% 以上)如表 3 所列，且並未於安慰劑治療的病人中觀察到相同發生率(atomoxetine 發生率超過安慰劑)。除了表 4 所示的具 Breslow-Day tests 統計方法顯著意義的不良反應以

外，日服兩次和日服一次的試驗結果是相類似的。Atomoxetine 治療最常見的不良反應(每日兩次或每日一次的劑量，發生率為 5%以上，且至少為安慰劑病人發生率的 2 倍)為：噁心、嘔吐、疲倦、食慾降低、腹部疼痛及嗜睡(見表 3 及表 4)。

其他 ADHD 臨床試驗(對照性和非對照性試驗)的資料顯示試驗期間有 39%的小兒病人曾經歷臨床上心跳增加 ≥ 20 次/分鐘的重要改變，於試驗終點時(endpoint)小兒病人曾經歷臨床上心跳增加 ≥ 20 次/分鐘的重要改變的大約有 12%；試驗期間有 23-33%的小兒病人曾經歷臨床上血壓增加 ≥ 15 至 20 mmHg 的重要改變，於試驗終點時(endpoint)小兒病人曾經歷臨床上血壓增加 ≥ 15 至 20 mmHg 的重要改變的大約有 8-11%(見表 2)。

表 2：所有小兒病人在 atomoxetine 臨床試驗中，與基準值相比，曾經發生舒張壓、收縮壓和心跳發生臨床上重要改變的比例

參數 (影響的限制)	觀察時間點	
	最大值 (基準點後任何一次 回診發生改變)	終點值 (最後一次回診發生 改變)
舒張壓增加 \geq 15 mmHg	33.14	10.74
收縮壓增加 \geq 20 mmHg	23.43	7.92
心跳增加 \geq 20 次/分鐘	38.80	11.58

表 3：在急性(不超過 18 週)孩童及青少年臨床試驗中，服用 atomoxetine 治療常見之不良反應

不良反應 ^a	病人有反應報告的百分比	
	Atomoxetine (N=1,597)	安慰劑 (N=934)
胃腸		
腹部疼痛 ^b	18	10
嘔吐	11	6
噁心	10	5
一般不適症狀		
疲倦	8	3
易怒	6	3
非預期之治療反應	2	1
研究報告		
體重減輕	3	0
代謝與營養		
食慾降低	16	4
厭食	3	1
神經系統		
頭痛	19	15
嗜睡 ^c	11	4
暈眩	5	2
皮膚及皮下組織		
起疹	2	1

^a Atomoxetine 治療的病人至少 2%，且多於安慰劑組，所報告的不良反應。下列反應未符合此標準，但相比於安慰劑治療的病人，在 atomoxetine 治療的病人中有較多的通報，而且可能與 atomoxetine 治療有關：血壓上升、清晨早醒(未段失眠)、面潮紅、瞳孔放大、竇性心搏過速(sinus tachycardia)、無力、心悸、情緒不穩、便秘及消化不良。下列為被至少 2%以 atomoxetine 治療的病人，且與以安慰劑治療相等或較少通報的反應：咽痛、失眠(包括失眠、入睡困難、中段失眠)。下列反應未符合此標準，但在統計上是呈現有意義的劑量相關性：搔癢。

^b 腹部疼痛包括下列名詞：上腹部疼痛、腹部疼痛、胃部不舒服、腹部不舒服、上腹部不舒服。

^c 嗜睡包括下列名詞：鎮靜、嗜睡。

表 4：在急性(不超過 18 週)孩童及青少年臨床試驗中，服用 atomoxetine 治療常見之不良反應

不良反應	日服兩次的試驗中，有反應報告的病人百分比		日服一次的試驗中，有反應報告的病人百分比	
	Atomoxetine (N=715)	安慰劑 (N=434)	Atomoxetine (N=882)	安慰劑 (N=500)
胃腸				
腹部疼痛 ^a	17	13	18	7

嘔吐	11	8	11	4
噁心	7	6	13	4
便秘 ^b	2	1	1	0
一般				
疲倦	6	4	9	2
精神				
情緒不穩 ^c	2	0	1	1

^a 腹部疼痛包括下列名詞：上腹部疼痛、腹部疼痛、胃部不舒服、腹部不舒服、上腹部不舒服。

^b 便秘未具有 Breslow-Day tests 統計方法顯著意義，基於藥理可信度，仍列於表 2。

^c 情緒不穩未具有 Breslow-Day tests 統計方法設定之 0.05 級顯著意義，因 p 值 < 0.1 ，仍列於表 2。

下列不良反應發生於至少 2%的兒童與青少年 CYP2D6 緩慢代謝者(PM)，且和 CYP2D6 快速代謝者相比，緩慢代謝者在統計學上有意義地更頻繁：

失眠(11%緩慢代謝者，6%快速代謝者)、體重減輕(7%緩慢代謝者，4%快速代謝者)、便秘(7%緩慢代謝者，4%快速代謝者)、抑鬱¹(7%緩慢代謝者，4%快速代謝者)、顫抖(5%緩慢代謝者，1%快速代謝者)、表皮剝傷(4%緩慢代謝者，2%快速代謝者)、中段失眠(3%緩慢代謝者，1%快速代謝者)、結膜炎(3%緩慢代謝者，1%快速代謝者)、暈倒(3%緩慢代謝者，1%快速代謝者)、清晨早醒(2%緩慢代謝者，1%快速代謝者)、瞳孔放大(2%緩慢代謝者，1%快速代謝者)、鎮靜(4%緩慢代謝者，2%快速代謝者)。

¹ 抑鬱包括下列名詞：抑鬱、重鬱、抑鬱症狀、抑鬱情緒、煩躁不安。

成人臨床試驗

急性成人的安慰劑對照性試驗中，因不良反應停止治療的原因 — 在急性成人安慰劑對照性試驗中，atomoxetine 治療組有 11.3%(61/541)及安慰劑治療組有 3.0%(12/405) 因不良反應停止治療。在 atomoxetine 治療的病人中，曾有報告超過 1 個病人因失眠(0.9%，N=5)、噁心(0.9%，N=5)、胸痛(0.6%，N=3)、疲倦(0.6%，N=3)、焦慮(0.4%，N=2)、勃起困難(0.4%，N=2)、情緒不穩(0.4%，N=2)、焦躁(0.4%，N=2)、心悸(0.4%，N=2)及尿液滯留(0.4%，N=2)而停止治療。

癲癇發作 — 尚未全面性評估 atomoxetine 於患有癲癇發作疾病的成人病人的使用，因在產品上市前的臨床研究試驗中，已排除這類病人。在臨床發展計畫中，曾報告有 0.1% (1/748)的成人病人癲癇發作。這些臨床試驗中，緩慢代謝型者沒有通報癲癇發作案例 (0/43)，相對於快速代謝型者有 0.1%(1/705)。

在急性成人的安慰劑對照性試驗中，常見的不良反應 — 常見與服用 atomoxetine 有關(發生率為 2%以上)，且在安慰劑治療的病人中，未觀察到相同發生率(atomoxetine 發生率超過安慰劑的不良反應如表 6 所列)。Atomoxetine 治療最常見的不良反應(發生率為 5%以上，且至少為安慰劑病人發生率的 2 倍)為：便秘、口乾、噁心、食慾降低、暈眩、勃起困難及排尿遲緩(見表 6)。

其他 ADHD 臨床試驗(對照性和非對照性試驗)的資料顯示試驗期間有 26%的成人病人曾經歷臨床上心跳增加 ≥ 20 次/分鐘的重要改變，於試驗終點時(endpoint)10%的成人病人曾經歷臨床上心跳增加 ≥ 20 次/分鐘的重要改變的大約有 10%；試驗期間有 14-16%的成人病人曾經歷臨床上血壓增加 ≥ 15 至 20 mmHg 的重要改變，於試驗終點時(endpoint)成人病人曾經歷臨床上血壓增加 ≥ 15 至 20 mmHg 的重要改變的大約有 6-7%。[見禁忌(4)和警語與注意事項(5)]

表 5：所有成人病人在 atomoxetine 臨床試驗中，與基準值相比，曾經發生舒張壓、收縮壓和心跳發生臨床上重要改變的比例

參數 (影響的限制)	觀察時間點	
	最大值 (基準點後任何一次 回診發生改變)	終點值 (最後一次回診發生 改變)
舒張壓增加 \geq 15 mmHg	15.81	6.50
收縮壓增加 \geq 20 mmHg	14.24	5.90
心跳增加 \geq 20 次/分鐘	25.67	9.77

表 6：在急性(不超過 25 週)成人臨床試驗中，使用 atomoxetine 治療常見之不良反應

不良反應 ^a	有反應報告的病人百分比

系統器官分類/不良反應	Atomoxetine (N=1,697)	安慰劑 (N=1,560)
心臟		
心悸	3	1
胃腸		
口乾	20	5
噁心	26	6
便秘	8	3
腹部疼痛 ^b	7	4
消化不良	4	2
嘔吐	4	2
一般不適症狀		
疲勞	10	6
寒顫	3	0
感覺緊張不安	2	1
易怒	5	3
口渴	2	1
研究報告		
體重減輕	2	1
代謝與營養		
食慾降低	16	3
神經系統		
暈眩	8	3
嗜睡 ^c	8	5
感覺異常	3	0
精神		
異常的夢	4	3
失眠 ^d	15	8
性慾減退	3	1
睡眠疾患	3	1
腎臟與尿道		
排尿遲緩 ^e	6	1
排尿困難	2	0
生殖系統及乳房		
勃起困難 ^f	8	1
經痛 ^g	3	2
射經延遲 ^f /或射精疾患 ^f	4	1
皮膚與皮下組織		
多汗	4	1
血管		
熱潮紅	3	0

^a Atomoxetine 治療的病人至少 2% 且多於安慰劑組，所報告的不良反應。下列反應未符合此標準，但 atomoxetine 治療的病人比安慰劑治療的病人，有較多人發生，而且可能與 atomoxetine 治療有關：末梢冰冷、心跳過速、攝護腺炎、睪丸疼痛、性高潮異常、胃腸脹氣、無力、感覺冷、肌肉痙攣、味覺障礙、激躁、躁動、尿急、頻尿、搔癢、蕁麻疹、面潮紅、顫抖、月經不規則、紅疹與尿液滯留。下列為至少 2% 以 atomoxetine 治療的病人通報過，且比起安慰劑治療組為相等或較少的反應：焦慮、腹瀉、背痛、頭痛、口咽痛。

^b 腹部疼痛包括下列名詞：上腹部疼痛、腹部疼痛、胃部不舒服、腹部不舒服、上腹部不舒服。

^c 嗜睡包括下列名詞：鎮靜、嗜睡。

^d 失眠包括下列名詞：包括失眠、入睡困難、中段失眠、末段失眠。

^e 排尿遲緩包括下列名詞：排尿遲緩、尿流速減少。

^f 根據男性的總數(atomoxetine：N=943；安慰劑：N=869)

^g 根據女性的總數(atomoxetine：N=754；安慰劑：N=691)

下列不良反應發生於至少 2% 的成人 CYP2D6 緩慢代謝者，且和 CYP2D6 快速代謝者相比，緩慢代謝者在統計學上有意義地更頻繁：

視力模糊(4% 緩慢代謝者，1% 快速代謝者)、口乾(35% 緩慢代謝者，17% 快速代謝者)、便秘(11% 緩慢代謝者，7% 快速代謝者)、感覺緊張不安(5% 緩慢代謝者，2% 快速代謝者)、食慾降低(23% 緩慢代謝者，15% 快速代謝者)、顫抖(5% 緩慢代謝者，1% 快速代謝者)、失眠(19% 緩慢代謝者，11% 快速代謝者)、睡眠疾患(7% 緩慢代謝者，3% 快速代謝者)、中段失眠(5% 緩慢代謝者，3% 快速代謝者)、末段失眠(3% 緩慢代謝者，1% 快速代謝者)、尿液滯留(6% 緩慢代謝者，1% 快速代謝者)、勃起困難(21% 緩慢代謝者，

9% 快速代謝者)、射精疾患(6% 緩慢代謝者，2% 快速代謝者)、多汗(15% 緩慢代謝者，7% 快速代謝者)、末梢冰冷(3% 緩慢代謝者，1% 快速代謝者)。

男性及女性性功能異常 — Atomoxetine 會使一些病人的性功能降低。多數臨床試驗對性慾、性表現(sexual performance)及性滿足的改變無法作充分評估，因為需要特別注意，且病人和醫師可能都不願意討論此話題。因此，產品標示所謂不順遂的性經驗與表現的發生率預估值可能低估實際發生率。表 6 列出安慰劑對照性試驗中，至少 2% 服用 atomoxetine 的成人病人通報發生過的性功能副作用。

沒有足夠與充分的對照性研究檢視 atomoxetine 治療時的性功能異常。由於無法得知服用 atomoxetine 時，發生性功能不良的確切風險性，因此，醫師應定期詢問病人可能有關這類的副作用。

6.2 上市後的自發性報告

Atomoxetine 核准使用後，觀察到下列不良反應。除非有特別註明，一般而言這些不良反應均曾發生於成人、孩童及青少年。這些反應出自族群數量無法確認的自發性報告，故不能準確估算其發生頻率或建立因果關係。

心血管系統 — QT 延長、暈倒。

周邊血管作用 — 雷諾氏症候群(Raynaud's phenomenon)。

一般不適症狀 — 昏睡。

肌肉骨骼系統 — 橫紋肌溶解症。

神經系統疾患 — 感覺神經低下；孩童及青少年感覺神經異常；感覺混亂、抽動。

精神方面疾患 — 憂鬱和心情抑鬱；焦慮、性慾改變。

癲癇發作 — 上市後期間曾有癲癇發作的報告。這些上市後案例包含已有癲癇發作疾病的病人和確認有癲癇發作危險因子的病人，以及不曾有病史和沒有確認癲癇發作危險因子的病人。由於 ADHD 病人的癲癇發作背後因素的不確定性，atomoxetine 與癲癇發作間的相關性不易評估。

皮膚和皮下組織疾患 — 脫髮、多汗。

生殖泌尿系統 — 男性骨盆疼痛；孩童及青少年排尿遲緩；孩童及青少年尿液滯留。

7. 藥品交互作用《依文獻記載》

7.1 單胺氧化酶抑制劑

和其他會影響腦內單胺濃度的藥品一樣，已有報告指出，和 MAOI 併用時，會有嚴重、有時甚至致死的反應(包括：高熱、僵直、肌肉痙攣、可能伴有生命象徵急速變動的自律神經不穩定、以及極度激躁至精神錯亂及昏迷之精神狀態的變化)。有些個案會出現類似抗精神病藥品惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome)的特徵。合併服用這些藥品或服用時間很接近時，可能會發生這類的反應。[見禁忌(4.2)]

7.2 CYP2D6 的抑制劑對 atomoxetine 的作用

在快速代謝者中，CYP2D6 的抑制劑(如 paroxetine、fluoxetine 及 quinidine)會使 atomoxetine 的穩定狀態的血中濃度增加到與緩慢代謝者所暴露的相差差不多。在以 paroxetine 或 fluoxetine 治療的快速代謝者中，atomoxetine 的 AUC 大約為單獨使用 atomoxetine 的 6-8 倍，C_{ss,max} 約為 3-4 倍。

體外研究結果推測，緩慢代謝者併用 cytochrome P450 抑制劑，不會增加 atomoxetine 的血中濃度。

7.3 降血壓藥物和升壓劑

Atomoxetine 可能會對血壓產生作用，與降血壓藥物、升壓劑(如 dopamine、dobutamine)或其他可能會增加血壓的藥物併用時應非常小心。

7.4 Albuterol

全身性授予(口服或靜脈注射)albuterol(或其他 β₂ 型作用劑)治療的病人，在授予 atomoxetine 時應非常小心，因為 albuterol 對心血管系統的作用會被加強，導致心跳與血壓上升。Albuterol(靜脈輸注 600 微克超過 2 小時)會使心跳速率及血壓上升。Atomoxetine(連續 5 天，每天二次 60 毫克)可能會引起這些作用，通常在 albuterol 與 atomoxetine 剛開始併用時最明顯。然而在另一以吸入劑型之 albuterol(200-800 微克)與 atomoxetine(連續 5 天，每天一次 80 毫克)合併使用的臨床試驗中，21 位非緩慢代謝型的亞洲健康受試者並未觀察到心跳與血壓上升的反應。

7.5 Atomoxetine 對 P450 酵素的作用

Atomoxetine 不會使 cytochrome P450 酵素包括 CYP1A2、CYP3A、CYP2D6 及 CYP2C9，產生臨床上重大的抑制或誘導。

CYP3A 受質(如 Midazolam) — Atomoxetine(連續 12 天，每天二次 60 毫克)與一種 CYP3A4 代謝之藥物 midazolam(單一劑量 5 毫克)併用時，midazolam 的 AUC 會增加 15%。對於由 CYP3A 代謝的藥物，建議不需調整劑量。

CYP2D6 受質(如 Desipramine) — Atomoxetine(連續 13 天，每天二次 40

或 60 毫克)與 CYP2D6 代謝之藥物 desipramine(單一劑量 50 毫克)併用時，不會改變 desipramine 的藥動學。對於由 CYP2D6 代謝的藥物，建議不需調整劑量。

7.6 酒精

服用 atomoxetine 時喝酒，不會改變酒精的中毒作用。

7.7 Methylphenidate

Atomoxetine 與 methylphenidate 併用時，不會增加單獨服用 methylphenidate 時出現的心臟血管副作用。

7.8 與血漿蛋白高度結合的藥品

以治療濃度的 atomoxetine 及其他高度結合的藥品來進行體外藥品取代研究。Atomoxetine 不會影響 warfarin、acetylsalicylic acid、phenytoin 或 diazepam 與人體白蛋白的結合。同樣地，這些化合物也不會影響到 atomoxetine 與人體白蛋白的結合。

7.9 影響胃中 pH 值的藥品

使胃中 pH 值升高的藥品(如：氫氧化鎂/氫氧化鋁、omeprazole)，不會影響 atomoxetine 的生體可用率。

8. 特殊族群《依文獻記載》

8.1 懷孕

懷孕分級：C — 在器官形成期間，餵食懷孕兔子劑量最高至 100 mg/kg/day 的 atomoxetine。在此劑量下，於三篇研究中的一篇，觀察到活胎數減少，早期再吸收增加。不正常頸動脈起源及缺少鎖骨下動脈的發生率稍增加。這些結果發現於會引起輕微母體毒性的劑量。這些結果的無作用劑量(no-effect dose)為 30 mg/kg/day。以 mg/m²計，100 mg/kg 的劑量約為最高人體劑量的 23 倍，兔子血中的 atomoxetine 濃度(AUC)估計為接受最高人體劑量的人體內的 3.3 倍(快速代謝者)或 0.4 倍(緩慢代謝者)。

從交配前 2 週(母鼠)或 10 週(公鼠)，到器官形成及哺乳期為止，在大鼠飲食中加入不超過大約 50 mg/kg/day 的 atomoxetine (以 mg/m²計算，約為最高人體劑量的 6 倍)。在二篇研究的其中一篇，發現幼鼠體重及存活數減少。在 25 mg/kg(非 13 mg/kg)，也發現到小鼠的存活減少的現象。一篇從交配前 2 週(母鼠)或 10 週(公鼠)，到器官形成期為止，在大鼠飲食中加入 atomoxetine 的研究中，於 40 mg/kg/day 之劑量(以 mg/m²計，約為最高人體劑量的 5 倍)，發現到胎鼠體重減少(僅母鼠)及椎骨弓(vertebral arch)不完全成骨的發生率增加，此現象並沒有在 20 mg/kg/day 劑量組中發現。

在器官形成期間，以 150 mg/kg/day 的劑量(以 mg/m²計，約為最高人體劑量的 17 倍)餵食懷孕母鼠，胎兒並未出現任何的副作用。

目前尚無關於懷孕婦女之充分及完整的對照性研究。

懷孕期間不可服用 atomoxetine，除非效益超過胎兒可能產生的風險性。

8.2 分娩

Atomoxetine 不會影響大鼠的分娩。Atomoxetine 對於人類分娩的作用未知。

8.3 授乳

Atomoxetine 及/或其代謝物會分泌至大鼠的乳汁中。Atomoxetine 是否會分泌至人類母乳中則未知。哺乳中的婦女若服用 atomoxetine 時，應加以注意。

8.4 使用於小兒病人

若欲以 atomoxetine 治療孩童或青少年時，須衡量可能的風險性與臨床需要性。[見警語欄及警語與注意事項(5.1)]

Atomoxetine 在孩童及青少年的藥動性質和成人類似。尚未評估未滿 6 歲的兒科病人服用 atomoxetine 的安全性、藥效及藥動性質。

一篇以幼鼠所作的研究，評估 atomoxetine 對於生長及神經行為和性發展的影響。從出生後(10 天大小)到成鼠期間，以 1、10 或 50 mg/kg/day 的 atomoxetine(以 mg/m²計，分別約為最高人體劑量的 0.2、2 及 8 倍)餵食大鼠。結果陰道開始暢通(所有劑量)及包皮開始分開(10 及 50 mg/kg)的時間稍微延遲、附辜重量及精子數目(10 及 50 mg/kg)稍微減少，以及黃體稍微變少(50 mg/kg)，但生殖能力並無影響。50 mg/kg 的劑量下，門牙長出的時間稍微延遲。在 15 天大(公鼠 10 及 50 mg/kg，母鼠 50 mg/kg)及 30 天大(母鼠 50 mg/kg)的大鼠中，其活動力稍微增加，而 60 天大的大鼠則無。對於學習及記憶測驗並無任何的影響。這些發現對於人類的意義仍未知。

8.5 使用於老年病人

尚未評估老年病人服用 atomoxetine 的安全性、藥效及藥動性質。

8.6 肝功能不全(Hepatic insufficiency)

和正常人比起來，患有中度肝功能不全(Child-Pugh Class B)的快速代謝者，atomoxetine 的暴露量(AUC)會增加 2 倍，嚴重肝功能不全(Child-Pugh Class C)的快速代謝者會增加 4 倍。對於中度或嚴重肝功能不全的病人，建議調整其劑量。[見用法用量(2.4)]

8.7 腎功能不全(Renal insufficiency)

患有末期腎臟疾病的快速代謝者，atomoxetine 的暴露量比健康人高(約增加 65%)，若將暴露量修正為 mg/kg 的劑量時，則二者之間並無差異。因此，患有末期腎臟疾病或腎臟功能不全程度較輕的注意力缺損/過動症(ADHD)病人，可依一般用法用量給藥。

8.8 性別

性別不會影響 atomoxetine 的藥品特性。

8.9 種族

種族不會影響 atomoxetine 的藥品特性(緩慢代謝者較常見於白種人)。

8.10 病人同時存在其他疾病

有注意力缺損/過動症(ADHD)和合併妥瑞氏症(Tourette's Disorder)病人的抽動 — 在一項 148 位隨機的兒科受試者(年齡 7-17 歲)且 DSM-IV 診斷為 ADHD 與慢性抽動症(chronic tic disorder)的 18 週、雙盲、安慰劑對照且多數受試者(80%)為妥瑞氏症病人的研究中〔妥瑞氏症：116 位，慢性運動性抽動症(chronic motor tic disorder)：29 位〕。Atomoxetine 給與劑量範圍從 0.5 到 1.5 mg/kg/day(平均劑量為 1.3 mg/kg/day)，由不劣性分析顯示，atomoxetine 並不會加劇經美國耶魯抽動程度綜合量表〔Yale Global Tic Severity Scale Total Score(YGTSS)〕認定為妥瑞氏症病人的抽動。148 位進入急性治療階段的病人中，103 位(69.6%)病人中止試驗，atomoxetine 組(76 位中有 38 位，50%)與安慰劑(72 位中有 45 位，62.5%)組病人中止試驗的主要原因皆為缺乏藥效，且多數病人皆在第 12 週中止試驗。這是首次准許 CGI-S_{≥4} 且符合臨床上無效者(clinical non-responder)標準〔CGI-S 維持相同或與試驗基準(study baseline)相比增加〕的病人，進行 atomoxetine 開放性延伸(open-label extension)試驗的研究。曾經有抽動的上市後案例報告[見不良反應(6.2)]。

注意力缺損/過動症(ADHD)合併有焦慮疾病之病人 — 兩個上市後之雙盲、安慰劑對照性試驗證實，注意力缺損/過動症(ADHD)合併有焦慮疾病之病人服用 atomoxetine 後，其焦慮情形並不會被惡化。

176 位年紀 8-17 歲，符合 DSM-IV 診斷標準為 ADHD 且至少有分離焦慮症、廣泛性焦慮症或社交恐懼症中其中一種焦慮疾病的病人，被隨機分配到一個 12 週、雙盲、安慰劑對照性試驗。在進行 2 週的雙盲、安慰劑導入後，接著開始給予 0.8 mg/kg/day 的 atomoxetine，再調整到目標劑量 1.2 mg/kg/day (中位劑量 1.30 mg/kg/day +/- 0.29 mg/kg/day)。藉由兒科焦慮量表(Pediatric Anxiety Rating Scale, PARS)評量發現，atomoxetine 不會惡化這些病人的焦慮情形。158 位完成雙盲、安慰劑導入試驗之病人中，有 26 位(16%)退出試驗。

442 位年紀 18-65 歲，符合 DSM-IV 診斷標準為 ADHD 且有社交焦慮症(23%有廣泛性焦慮症)的病人被隨機分配到一個 16 週、雙盲、安慰劑對照性試驗。在進行 2 週的雙盲、安慰劑導入後，接著開始給予 40 mg/day 的 atomoxetine，再調整到最大劑量 100 mg/day (平均劑量 83 mg/day +/- 19.5 mg/day)。利用 Liebowitz 社交焦慮量表(Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS)評量發現，atomoxetine 不會惡化這些病人的焦慮情形。413 位完成雙盲、安慰劑導入試驗之病人中，有 149 位(36.1%)退出試驗。曾經有焦慮的上市後案例報告[見不良反應(6.2)]。

9. 藥品濫用與依賴性《依文獻記載》

9.1 管制藥品類

Atomoxetine 不是管制藥品。

9.2 濫用

在一隨機、雙盲、安慰劑對照、評估濫用可能的成人研究中，比較 atomoxetine 及安慰劑，atomoxetine 並未出現興奮劑或欣快劑(euphoriant)藥性的反應模式。

9.3 依賴性

在超過 2,000 個患有 ADHD 的孩童、青少年和成人以及超過 1,200 個患有抑鬱症的成人所作之臨床研究數據顯示，僅有藥品不當轉移予他人使用的獨立事件或不適當的自我給藥與 atomoxetine 有關。並無症狀回復或不良反應顯示停藥或藥品戒斷症候群的跡象。

動物實驗 — 以大鼠及猴子所作的藥品區別研究結果顯示，atomoxetine 和 cocaine 之間有不一致的刺激泛化(stimulus generalization)。

10. 過量《依文獻記載》

10.1 人體經驗

Atomoxetine 過量的臨床試驗經驗有限。上市後曾有攝取過量 atomoxetine 與至少其他一種藥品併用的死亡報告。目前沒有單獨 atomoxetine 過量有關的致死報告，包含高至 1,400 mg 的有意過量。與 atomoxetine 過量有關的案例中，曾有癲癇發作的報告。伴隨急性與慢性的 atomoxetine 過量報告中，最常見的症狀有胃腸症狀、嗜睡、頭暈、震顫及行為反常。也曾經有過動及躁動的報告。亦曾觀察到與輕微至中度的交感神經系統活化相關的症狀或徵兆(如：心跳過快、血壓上升、瞳孔放大及口乾)。大部分的事

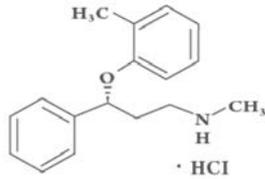
件是輕微至中度的。QT 延長和精神狀態改變(包含方向感的喪失與幻覺)的報告並不常見。[見臨床藥理(12.2)]

10.2 過量處理

諮詢受過訓練的毒物處理中心以獲取最新的治療指引與建議。因為 atomoxetine 與蛋白質高度結合，使用血液透析處理過量是沒有幫助的。

11. 概說

Atomoxetine 是一選擇性正腎上腺素再回收抑制劑(selective norepinephrine reuptake inhibitor)。以 X 光繞射分析 atomoxetine HCl，為 R(-)光學異構物，化學名為(-)-N-Methyl-3-phenyl-3-(o-tolylxy)-propylamine hydrochloride，分子式為 C₁₇H₂₁NO•HCl，分子量為 291.82。其化學結構為：



Atomoxetine HCl 為一白到近乎白色的固體，在水中的溶解度為 27.8 mg/mL。

Atomoxetine 膠囊僅可口服使用。

每顆 atomoxetine HCl 膠囊分別含有相當於 10、18、25 或 40 毫克的 atomoxetine。

12. 臨床藥理《依文獻記載》

12.1 作用機轉

Atomoxetine 對於注意力缺損/過動症(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)產生療效的確切機轉未知，但根據體外細胞回收(*ex vivo* uptake)及神經傳導物質缺乏性的研究結果，認為應和突觸前正腎上腺素輸送體受到選擇性抑制有關。

12.2 藥效學

一份包含 atomoxetine 劑量(0.5、1.2 或 1.8 mg/kg/day)或安慰劑的暴露量-反應的分析指出，atomoxetine 的暴露量與由 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version: Investigator administered and scored 測量的藥效呈現相關性。暴露量-藥效關係與引起幾乎最大基準變化的 2 個最高劑量的中度暴露量的劑量與藥效中，所觀察到的相近。[見臨床試驗(14.2)]

心電圖生理學 — 在一個隨機、雙盲、活性(moxifloxacin 400 mg)與安慰劑對照、交叉的試驗中，針對 CYP2D6 緩慢代謝健康男性評估 atomoxetine 對 QTc 的延長作用。共有 120 名健康受試者，連續 7 天每日投予兩次 atomoxetine (20 mg and 60 mg)。試驗中沒有觀察到 QTc 區間的明顯改變(例如：從基準值增加 >60 msec，QTc 絕對值 >480 msec)。然而因為試驗無法證明其分析靈敏度，無法從目前的試驗中排除 QTc 區間的微幅改變。隨著 atomoxetine 濃度增加，QTc 區間微幅上升。

12.3 藥物動力學

Atomoxetine 在口服後吸收良好，而且幾乎不會受到食物所影響。其排除方式主要是經由 cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 酵素途徑進行氧化代謝及之後的葡萄糖醛酸化作用(glucuronidation)。Atomoxetine 的半衰期約為 5 小時。有部份的人(約 7% 的白種人及 2% 的非裔美國人)是 CYP2D6 代謝藥品的緩慢代謝者 [poor metabolizers(PMs)]。這些個體內的代謝活性較低，導致 atomoxetine 的 AUCs 比活性正常的人 [快速代謝者 extensive metabolizers (EMs)] 高出 10 倍、最高血中濃度高出 5 倍、以及排除時間較慢(血中半衰期約 24 小時)。有些會抑制 CYP2D6 的藥品如：fluoxetine、paroxetine 與 quinidine 等，會引起類似的 AUC 增加現象。

在特定臨床試驗中，主要使用群體藥動學研究評估 atomoxetine 在超過 400 個孩童及青少年之藥動學。同時，也收集到孩童、青少年及成人之單一劑量及穩定狀態的個別藥動學數據。劑量以 mg/kg 為基準標準化時，孩童、青少年及成人均觀測到相似的半衰期、最高血中濃度(C_{max})及 AUC 值。依體重調整後，清除率及分佈體積也相似。

吸收及分佈 — Atomoxetine 在口服後可迅速被吸收，絕對生體可用率在快速代謝者約 63%，在緩慢代謝者約 94%。服藥後 1-2 小時左右可達最高血中濃度(C_{max})。

Atomoxetine 可與食物併服或單獨服用。成人服用 atomoxetine 同時進食標準的高熱量脂肪餐時，並不影響 atomoxetine 的口服吸收(AUC)，但吸收速度會變慢，使 C_{max} 減少 37%，達到最高血中濃度的時間(T_{max})延後 3 小時。在孩童及青少年的臨床試驗中，atomoxetine 與食物併服時，會導致 C_{max} 減少 9%。

靜脈注射後的穩定狀態分佈體積為 0.85 L/kg，顯示 atomoxetine 主要分佈於全身體液中。將體重標準化後，病人各體重範圍之間的分佈體積都很類似。

在治療濃度範圍內血漿中 98% 的 atomoxetine 會結合至蛋白質上，主要為白蛋白(Albumin)。

代謝及排除 — Atomoxetine 主要經由 CYP2D6 酵素途徑代謝。此代謝活性

較低的人(PMs)，與正常活性的人(EMs)比較，atomoxetine 的血中濃度較高。緩慢代謝者的 atomoxetine AUC 比快速代謝者高 10 倍左右，C_{ss,max} 大約高 5 倍。實驗室的檢查可鑑定是否為 CYP2D6 緩慢代謝者。

Atomoxetine 與 CYP2D6 的強抑制劑，如：fluoxetine、paroxetine 或 quinidine 併服時，會導致血中的 atomoxetine 大量增加，必須調整劑量[見警語與注意事項(5.13)]。Atomoxetine 不會抑制或誘發 CYP2D6 代謝途徑。

不論 CYP2D6 的狀態，主要產生的氧化代謝物為經葡萄糖醛酸化(glucuronidated)的 4-hydroxyatomoxetine。4-hydroxyatomoxetine 對於正腎上腺素輸送體的抑制效果和 atomoxetine 相當，但在血中的濃度卻低許多(在快速代謝者為 atomoxetine 濃度的 1%，在緩慢代謝者為 atomoxetine 濃度的 0.1%)。4-hydroxyatomoxetine 主要是經由 CYP2D6 產生，但在緩慢代謝者中，它會經由其他數種 cytochrome P450 酵素以較慢的速度產生。N-desmethyatomoxetine 由 CYP2C19 及其他 cytochrome P450 酵素代謝產生，其藥理活性比 atomoxetine 低許多，而且在血中的濃度也較低(在快速代謝者為 atomoxetine 濃度的 5%，在緩慢代謝者為 atomoxetine 濃度的 45%)。

快速代謝型的成人口服 atomoxetine 後，平均擬似血漿清除率(apparent plasma clearance)為 0.35 L/hr/kg，平均半衰期為 5.2 小時。而緩慢代謝者口服 atomoxetine 後，平均擬似血漿清除率為 0.03 L/hr/kg，平均半衰期為 21.6 小時。對於緩慢代謝者，atomoxetine 的 AUC 大約為快速代謝者的 10 倍，C_{ss,max} 約為 5 倍。在快速代謝者中，4-hydroxyatomoxetine 的排除半衰期和 N-desmethyatomoxetine 的(6-8 小時)相近，而在緩慢代謝者，N-desmethyatomoxetine 的半衰期卻相當長(34-40 小時)。

Atomoxetine 主要以 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide 的形式排出體外，大部分在尿液中(超過 80% 的劑量)，較少量會出現在糞便中(小於 17%)。只有一小部分的劑量會以原來的 atomoxetine 形式排出(小於 3% 的劑量)，顯示具有廣泛的生物轉化反應(biotransformation)。[見特殊族群(8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9)]

13. 非臨床毒理學《依文獻記載》

13.1 致癌性、突變性及生育傷害

致癌性 — 分別在大鼠及小鼠飲食中投予時間加權平均劑量不超過 47 及 458 mg/kg/day 的 atomoxetine HCl 達兩年時間，結果並不會致癌。用於大鼠的最高劑量以 mg/m² 計，分別約為孩童及成人最高人體劑量的 8 倍及 5 倍。大鼠體內的 atomoxetine 血漿中濃度(AUC)估計為接受最高人體劑量的人體內血漿中濃度的 1.8 倍(快速代謝者)或 0.2 倍(緩慢代謝者)。用於小鼠的最高劑量，以 mg/m² 計，小鼠所使用的最高劑量分別約為孩童及成人之最高人體劑量的 39 倍及 26 倍。

突變性 — 一系列包括反射突變分析(Ames Test)、體外小鼠淋巴瘤分析、中國倉鼠卵巢細胞的染色體異常分析、大鼠肝細胞的非排定 DNA 合成測定法及小鼠體內小核分析(*in vivo* micronucleus test)的基因毒性研究中，atomoxetine HCl 的測試結果均為陰性。然而，具有雙染色體(diplochromosomes)的中國倉鼠卵巢細胞百分比稍微增加，表示有核內再複製(endoreduplication)(數目畸變)的現象發生。

Ames Test、小鼠淋巴瘤分析及非排定 DNA 合成測定法中，代謝物 N-desmethyatomoxetine HCl 為陰性。

生育傷害 — 在大鼠的飲食中投予不超過 57 mg/kg/day 劑量的 atomoxetine HCl，以 mg/m² 計，約為最高人體劑量的 6 倍，對大鼠的生殖能力未造成傷害。

14. 臨床研究《依文獻記載》

服用 atomoxetine 的效用，在 7 個患有 ADHD 病人的門診臨床試驗中被證實，其中有 4 個為期 6-9 星期於小孩及青少年病人(年齡 6-18 歲)的試驗，2 個為期 10 星期於成人病人的試驗及 1 個於小孩及青少年病人(年齡 6-15 歲)的持續性治療試驗。

14.1 孩童及青少年的 ADHD 試驗

急性試驗 —

以兒科病人(6-18 歲)所做的 4 個隨機、雙盲、安慰劑對照研究中，確立 atomoxetine 治療 ADHD 的效用。大約有 1/3 的病人符合 DSM-IV 注意力不集中之亞型的診斷標準，2/3 的病人同時符合 DSM-IV 注意力不集中及過動/衝動兩種亞型的診斷標準。

ADHD 的徵兆及症狀以比較 atomoxetine 及安慰劑治療的病人由基準到終點的平均變化作評估，其使用主要成果評量方法之治療意向分析，即為研究人員實行並記錄的 ADHD Rating Scale-IV-Parent Version(ADHDRS)的總分(包括過動/衝動及注意力不集中之次量表)。在 ADHDRS 量表中的每一項均是 DSM-IV 中判定 ADHD 的一個症狀標準。

研究 1，以年齡 8-18 歲的孩童及青少年(N=297)所做之為期 8 週的隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量反應的急性治療研究，給予病人固定量的 atomoxetine(0.5、1.2 或 1.8 mg/kg/day)或安慰劑。分別在清晨及午後/傍晚各服用半劑的 atomoxetine。依照 ADHDRS 量表上的結果，投予兩個較高的劑量時，atomoxetine 治療的病人其 ADHD 症狀之改善在統計學上明顯地優於安慰劑治療的病人。1.8 mg/kg/day 的 atomoxetine 劑量並未比 1.2 mg/kg/day 的劑量產生較多的效益。0.5 mg/kg/day 的 atomoxetine 劑量並未比安慰劑有

效。

研究 2，以年齡 6-16 歲的孩童及青少年(N=171)所做之為期 6 週的隨機、雙盲、安慰劑對照的急性治療研究，給予病人 atomoxetine 或安慰劑。在清晨服用單一劑量 atomoxetine，根據臨床反應依體重來調整劑量，到最大劑量 1.5 mg/kg/day。Atomoxetine 的平均最終劑量約為 1.3 mg/kg/day。依照 ADHDRS 量表上的結果，atomoxetine 相較於安慰劑，ADHD 症狀在統計學上有明顯的改善。此研究顯示，每天早晨服用一次 atomoxetine 便可見效。

兩個相同以年齡 7-13 歲的孩童(研究 3，N=147；研究 4，N=144)所做之為期 9 週的急性、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，將 atomoxetine 和 methylphenidate 及安慰劑作一比較。分別在清晨及午後(放學後)各服用半劑的 atomoxetine，根據臨床反應依體重來調整劑量。Atomoxetine 之最高建議劑量為 2.0 mg/kg/day。兩個研究的 atomoxetine 平均最終劑量皆大約是 1.6 mg/kg/day。兩個研究中，依照 ADHDRS 量表上的結果，相較於安慰劑的治療，atomoxetine 組其 ADHD 症狀在統計學上都有明顯地改善，且優於安慰劑的效果。

根據性別及年齡(<12 歲及 12-17 歲)所作的次族群調查，這些次群體的反應並未顯示有任何的差異。除了白種人外，其他種族沒有足夠的數量可研究這些次族群的差異。

維持試驗 —

Atomoxetine 維持治療 ADHD 的有效性，在一個孩童及青少年(年紀 6-15 歲)門診病人的研究中被證實。於初始 10 週開放性標記治療期中，以 atomoxetine(1.2-1.8 mg/kg/day)治療符合 DSM-IV 診斷標準的 ADHD 病人，對於具持續療效反應約 4 週的病人，再隨機分配至雙盲治療試驗，病人可能繼續服用原劑量的 atomoxetine(N=292)或安慰劑(N=124)，以觀察復發情形。在開放性標記治療期有療效之反應定義為 CGI-ADHD-S score ≤ 2 ，且 ADHDRS-IV-Parent: Inv 總分由基本值減少至少 25%。被分配到 atomoxetine 組且在第一個雙盲治療階段顯示連續 8 個月有反應的病人，又被隨機分配到繼續使用原來劑量的 atomoxetine(N=81)或安慰劑(N=82)的雙盲治療，以觀察復發情形。在雙盲階段復發的定義為與開放性標記期末期相較，CGI-ADHD-S score 增加至少 2 分，且 ADHDRS-IV-Parent: Inv 總分在連續兩次回診中，恢復至大於或等於 90% 進入試驗時的分數。在上述兩個雙盲階段，連續接受 atomoxetine 治療的病人，和安慰劑組相比，發生復發的時間間隔顯著較長。

14.2 成人的 ADHD 試驗

Atomoxetine 對於治療 ADHD 的效用，是根據 2 個以符合 DSM-IV 之 ADHD 診斷標準、年齡 18 歲以上的成人病人所做的隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床研究結果而確立的。

利用一具有 30 項，由研究人員施行之「Conners Adults ADHD Rating Scale Screening Version(CAARS)」量表評估 ADHD 的徵兆及症狀。主要的藥效評量是利用治療意向分析，比較 18 項的 ADHD 症狀總分(CAARS 中的注意力不集中及過動/衝動分項得分的總和)之基準到終點的平均變化。

兩個相同、為期 10 週、隨機、雙盲、安慰劑對照的急性治療研究中(研究 5, N=280；研究 6, N=256)，給予病人服用 atomoxetine 或安慰劑。分別在清晨及午後/傍晚各服用半劑的 atomoxetine，並根據臨床反應調整劑量至 60-120 mg/day 的範圍。兩個研究的 atomoxetine 平均最終劑量大約皆是 95 mg/day。這兩個研究中，依照 CAARS 量表中的 ADHD 症狀分數測量的結果，以 atomoxetine 治療的人，在統計上 ADHD 症狀都有明顯地改善。

根據性別及年齡(小於 42 歲及超過 42 歲)所作的次族群調查，這些次群體的反應並未顯示有任何的差異。除了白種人，其他種族沒有足夠的研究量可供比較這些次族群的差異。

15. 包裝與儲存

15.1 包裝

Atomoxetine 10 毫克：2-1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

Atomoxetine 18 毫克：4-1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

Atomoxetine 25 毫克：3-1000 粒 AL-AL 鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

Atomoxetine 40 毫克：2-1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

15.2 儲存

請儲存於 25°C 以下之乾燥環境。

委託者：瑩碩生技醫藥股份有限公司
地址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3
製造廠：歐帕生技醫藥股份有限公司
地址：新竹縣湖口鄉光復路 1 號