核准日期: 2007 年 01 月 16 日

修改日期: 2007 年 05 月 26 日

2008 年 04 月 18 日

2009 年 05 月 19 日

2009 年 12 月 02 日

2010 年 10 月 22 日

2011 年 01 月 10 日

2011 年 11 月 05 日

2012 年 02 月 27 日

2012 年 06 月 25 日

2012 年 08 月 28 日

2014 年 12 月 24 日

2015 年 02 月 09 日

2015 年 08 月 18 日

2015 年 12 月 14 日

2017 年 05 月 19 日

2017 年 07 月 17 日

2017 年 08 月 31 日

2018 年 02 月 01 日

2019 年 03 月 28 日

2019 年 07 月 24 日

2020 年 06 月 19 日

2021 年 04 月 08 日

2021 年 12 月 01 日

2022 年 06 月 09 日

2022 年 06 月 21 日

2022 年 07 月 13 日

盐酸哌甲酯缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

警示语

本品应慎用于有药物依赖史或酒精依赖史的患者。长期滥用会导致明显的耐药性和心理性依赖，并伴随不同程度的行为失常。尤其是在非肠道途径滥用药物时，可引起明显的精神病性发作。因对滥用药物的停用可能引起严重的抑郁症，应对其停用过程进行监护。长期治疗停药时，可能会使一些潜在疾病症状显现，需要进行随访。

【药品名称】

通用名称：盐酸哌甲酯缓释片

商品名称：专注达®

英文名称：Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Tablets

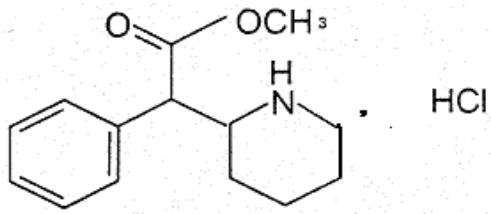
汉语拼音：Yansuan Paijiazhi Huanshipian

【成份】

活性成份：盐酸哌甲酯

化学名称：α-苯基-2-哌啶乙酸甲酯盐酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

分子量：269.77

辅料：

27mg：羟丙甲纤维素 2910、氯化钠、巴西棕榈蜡、红氧化铁、绿氧化铁、醋酸纤维素、聚维酮 K30、二丁基羟基甲苯、磷酸、泊洛沙姆 188、聚氧乙烯、硬脂酸、琥珀酸、欧巴代 II 灰色、透明型欧巴代、墨水

【性状】

本品为灰色胶囊形片，印字“alza 27”。

【适应症】

本品用于治疗注意缺陷多动障碍。

在符合 DSM-IV 诊断标准的 6-17 岁注意缺陷多动障碍儿童和青少年以及 18-65 岁注意缺陷多动障碍成人参加的对照试验中证实了本品对注意缺陷多动障碍的疗效。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

当单项治疗效果不佳时，本品可作为综合治疗的一部分。对注意缺陷多动障碍的综合治疗可能还包括其它措施（如：心理的、教育的和社会的）。应根据 DSM-IV 标准或者 ICD-10 的规定，并基于患者的病史和分析做出诊断。

是否使用本品治疗需依据对每名患者症状严重性的全面评估，并非所有患注意缺陷多动障碍的患者均适用本品治疗。对于那些继发于环境因素和/或其它原发精神疾患（包括精神病）的注意缺陷多动障碍患者不建议使用兴奋剂。应进行适当的教育，以及精神和心理上的调解。

【规格】

27mg

【用法用量】

本品不可用于 6 岁以下儿童。

用法：口服。

用量：每日 1 次。

本品给药后作用可持续 12 小时，应在早晨服药。

本品要整片用水送下，不能咀嚼、掰开或压碎。

本品可于餐前或餐后服用。

剂量可根据患者个体需要及疗效而定。

对于需要使用 18mg 和 36mg 之间剂量的患者，可以选择 27mg 剂量。

新接受哌甲酯治疗的患者

对于目前未接受本品治疗或其它兴奋剂治疗的患者，本品的推荐起始剂量为儿童和青少年 18 mg 每日一次，成人 18 或 36 mg 每日一次。

正在接受哌甲酯治疗的患者

对于目前正在接受哌甲酯每日两次或每日三次治疗，剂量为 10-60 mg/天的患者，本品的推荐剂量见下表：

从哌甲酯治疗方案转换为本品的推荐剂量

既往哌甲酯日剂量	本品推荐起始剂量
5 mg 哌甲酯，每日 2 次或每日 3 次	每天早上 18 mg
10 mg 哌甲酯，每日 2 次或每日 3 次	每天早上 36 mg
15 mg 哌甲酯，每日 2 次或每日 3 次	每天早上 54 mg
20 mg 哌甲酯，每日 2 次或每日 3 次	每天早上 72 mg

对正在服用盐酸哌甲酯而剂量与上述不同的患者，应根据临床疗效确定剂量。

剂量调整

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

剂量可根据患者个体需要及疗效而定。每次可增加剂量 18 mg，每周调整 1 次。儿童日剂量超过 54 mg、青少年日剂量超过 72 mg 和成人日剂量超过 108 mg 尚未进行研究，因此不推荐使用。

维持治疗

尚无对照试验对本品的长期使用进行系统评价。选择本品长期治疗时，医生应定期对患者长期用药的疗效进行再评价。评价方法为停药后，在无药物治疗的情况下进行患者功能评价。在暂时或永久停药后，对病情的改善有可能会持续。

换用另一种缓释哌甲酯产品

给药期间本品的疗效和耐受性特征是由该产品特有的释放特征决定的。释放特征不同的其他缓释哌甲酯制剂可能会有不同的疗效和耐受性特征。如需换用另一种缓释哌甲酯产品，建议仅在有额外医学监督的情况下进行。

减量或停药

如果症状加重或发生其它不良事件，应减少药量或停药。

【不良反应】

以下不良反应是基于现有的不良事件信息的全面评估，得出与使用本品有合理相关性的不良事件。在个体病例中，不能完全确定与本品的因果关系。此外，因为不同的临床试验开展条件差异较大，一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接和另外一种药物临床试验中的不良反应发生率进行比较，并且可能无法反映在临床实践中观察到的不良反应发生率。

临床试验数据

双盲试验数据——发生率不少于 1% 的不良反应

以下双盲试验中涉及的药物不良反应（ADR）可能均适用于儿童、青少年及成人。

儿童、青少年

在 4 个安慰剂对照、双盲试验中，评价 639 例儿科（儿童和青少年）注意缺陷多动障碍（ADHD）受试者使用本品的安全性。本部分的数据来源于综合数据。

表 1 列出了这些试验中本品组儿童及青少年受试者发生率不少于 1% 的药物不良反应（ADR）。

表 1：在 4 个安慰剂对照、双盲试验中，本品组儿童及青少年受试者报告率不少于 1% 的不良反应

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

系统/器官 不良反应	本品 （n=321） %	安慰剂 （n=318） %
感染及侵染类疾病		
鼻咽炎	2.8	2.2
精神病类		
失眠*	2.8	0.3
各类神经系统疾病		
头晕	1.9	0
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
咳嗽	1.9	0.9
口咽疼痛	1.2	0.9
胃肠系统疾病		
上腹部疼痛	6.2	3.8
呕吐	2.8	1.6
全身性疾病及给药部位各种反应		
发热	2.2	0.9
*失眠包括：入睡困难型失眠症（本品组=0.6%）和失眠症（本品组=2.2%）		

多数不良反应的程度为轻中度。

成人

在 3 项安慰剂对照、双盲临床试验中评价了 905 名成年 ADHD 受试者使用本品的安全性。本部分内容来源于混合数据。

表 2 列出了在上述试验的本品组成年受试者中发生率不少于 1%的药物不良反应。

表 2：在 3 项成年受试者的安慰剂对照、双盲临床试验的本品组中发生率不少于 1%的药物不良反应

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

系统/器官 不良反应	本品 （n=596） %	安慰剂 （n=309） %
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染	1.7	1.0
鼻窦炎	1.3	1.0
代谢及营养类疾病		
食欲下降	24.8	6.1
厌食症	4.2	1.3
精神病类		
失眠	13.3	7.8
焦虑	8.4	2.9
入睡困难	5.7	2.6
情绪低落	4.4	2.6
躁动	4.0	0
激越	3.2	0.6
精神紧张不安	2.3	0.6
磨牙症	1.5	0.6
抑郁	1.5	0.6
情绪波动	1.3	0.6
性欲降低*	1.5	0.6
惊恐发作	1.3	0.3
紧张	1.3	0.3
攻击	1.2	0.6
意识模糊状态	1.0	0.3
各类神经系统疾病		
头痛	24.2	18.8
头晕	7.4	5.5
震颤	3.4	0.6
感觉异常	1.2	0
紧张性头痛	1.0	0.3
眼器官疾病		
调节紊乱	1.3	0
视物模糊	1.3	1.0
耳及迷路类疾病		
眩晕	2.0	0.3
心脏器官疾病		
心动过速	6.0	0
心悸	4.5	0.6
血管与淋巴管类疾病		
高血压	2.2	1.6
潮热	1.3	0.6
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
口咽疼痛	1.5	1.3
咳嗽	1.2	1.0
呼吸困难	1.2	0.6
胃肠系统疾病		
口干	15.1	3.6
恶心	14.3	4.9
消化不良	2.0	1.9
呕吐	1.8	0.6

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

便秘	1.5	0.6
皮肤及皮下组织类疾病		
多汗	5.7	1.3
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肌紧张	1.3	0
肌痉挛	1.0	0.3
生殖系统及乳腺疾病		
勃起功能障碍	1.0	0.3
全身性疾病及给药部位各种反应		
易激惹	5.2	2.9
疲乏	4.7	4.2
口渴	1.8	0.6
乏力	1.2	0
各类检查		
体重下降	8.7	3.6
心率加快	3.0	1.9
血压升高	2.5	1.9
丙氨酸氨基转移酶升高	1.0	0
*性欲降低包括性欲缺乏		

多数不良反应的程度为轻中度。

开放性试验数据——发生率不少于 1% 的不良反应

在 12 个开放性临床试验中，评价 3782 例儿童和成年 ADHD 受试者使用本品的安全性。本部分的数据来源于混合数据。

表 3 列出了本品组受试者发生率不少于 1% 且未显示于表 1 和表 2 的药物不良反应 。

表 3：在 12 个开放性临床试验中，本品组受试者报告率不少于 1%的不良反应

系统/器官 不良反应	本品 （n=3782） %
精神病类	
抽动	2.0
心境不稳	1.1
各类神经系统疾病	
嗜睡	1.0
胃肠系统疾病	
腹泻	2.4
腹部不适	1.3
腹痛	1.2
皮肤及皮下组织类疾病	
皮疹	1.3
全身性疾病及给药部位各种反应	
紧张不安	1.4

多数不良反应的程度为轻中度。

双盲和开放性试验数据——发生率小于 1% 的不良反应

表 4 列出了在双盲和开放性试验中本品组儿童和成年受试者发生率小于 1% 的其他不良反应。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 4：在双盲或开放性临床试验中，本品组儿童和成年受试者发生率小于 1%的不良反应

系统/器官 不良反应
血液及淋巴系统疾病
白细胞减少症
精神病类
易激惹、过度警觉、心境改变、睡眠障碍、悲伤哭泣
各类神经系统疾病
困倦、镇静、精神运动机能亢进
眼器官疾病
干眼症
皮肤及皮下组织类疾病
斑状皮疹
各类检查
心脏杂音

多数不良反应的程度为轻中度。

上市后数据

表 5 列出了从本品的上市后经验中判定的不良反应，其频率按以下规定表示：

十分常见 ≥ 1/10

常见 ≥1/100 且 < 1/10

偶见 ≥1/1,000 且 < 1/100

罕见 ≥1/10,000 且 < 1/1,000

十分罕见 <1/10,000，包括个别病例

未知 不能通过已有的数据估计。

根据自发报告的频率在表 5 中列出了不同发生率的不良反应。

表 5：上市后数据中观察到本品的不良反应

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

系统/器官 不良反应	**不良反应发生频率（根据自发报告率估算）**
血液及淋巴系统疾病	
全血细胞减少症	十分罕见
血小板减少症	十分罕见
血小板减少性紫癜	十分罕见
免疫系统疾病	
超敏反应如： 血管性水肿、速发过敏反应、 耳肿胀、大疱性皮肤病、 表皮脱落、荨麻疹、瘙痒症 NEC、 出疹、发疹和皮疹 NEC	罕见
精神病类	
定向力障碍	十分罕见
幻觉	十分罕见
幻听	十分罕见
幻视	十分罕见
躁狂	十分罕见
多言症	十分罕见
性欲异常*	十分罕见
各类神经系统疾病	
惊厥	十分罕见
癫痫大发作性抽搐	十分罕见
脑血管疾病（包括脑血管炎、脑出血、脑动脉炎、脑血管闭塞）	十分罕见
运动障碍	十分罕见
眼器官疾病	
复视	十分罕见
瞳孔散大	十分罕见
视觉损害	十分罕见
心脏器官疾病	
心绞痛	十分罕见
心动过缓	十分罕见
期外收缩	十分罕见
室上性心动过速	十分罕见
室性期前收缩	十分罕见
血管与淋巴管类疾病	
雷诺现象	十分罕见
肝胆系统疾病	
血碱性磷酸酶升高	十分罕见
血胆红素升高	十分罕见
肝酶升高	十分罕见
肝细胞损伤	十分罕见
急性肝衰竭	十分罕见
皮肤及皮下组织类疾病	
脱发	十分罕见
红斑	十分罕见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
关节痛	十分罕见
肌痛	十分罕见
肌肉抽搐	十分罕见
生殖系统及乳腺疾病	

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

阴茎异常勃起	十分罕见
全身性疾病及给药部位各种反应	
治疗反应减弱	罕见
胸痛	十分罕见
胸部不适	十分罕见
药效减低	十分罕见
高热	十分罕见
各类检查	
血小板计数减少	十分罕见
白细胞计数异常	十分罕见

NEC：未分类

性欲异常*：包括除与性欲降低有关外的其他术语

【禁忌】

本品禁用于：

有明显焦虑、紧张和激越症状的患者（可能会使这些症状加重）。

已知对哌甲酯或本品其它成份过敏的患者。

青光眼患者。

正在或 14 天内使用过单胺氧化酶抑制剂治疗的患者（可能导致高血压危象）。

【注意事项】

猝死和患结构性心脏病或其他严重心脏病患者

儿童和青少年：

曾有患结构性心脏病或其他严重心脏病的儿童和青少年正常使用中枢神经兴奋剂发生猝死的报告。尽管一些严重心脏病本身会增加猝死的风险，但是总体上兴奋剂类药品不应用于已知患有结构性心脏病、心肌病、严重心律失常或可使兴奋剂拟交感神经效应增加的其他严重心脏病的儿童和青少年。

成人：

已见成年患者正常使用盐酸哌甲酯治疗 ADHD 发生猝死、中风和心肌梗死的报道。尽管在这些成年病例中，未知兴奋剂的作用，但是成人比儿童患有严重结构性心脏异常、心肌病、严重心律失常、冠状动脉病或其他严重心脏问题的可能性更大。患上述疾病的成人通常不应使用兴奋剂治疗。

兴奋剂药品治疗患者需心血管评估

使用兴奋剂治疗的儿童、青少年或成人，应该有详细的病史（包括猝死或室性心律失常的家族史的评价）和体格检查来评价是否有心脏疾病，且应该进一步进行心脏评估是否有迹象暗示这些疾病（例如心电图和超声心动图）。兴奋剂治疗期间出现例如劳累性胸痛、不能解释的晕厥或者其他心脏病症状的患者应该立即进行心脏评估。

运动性、发声性抽动和 Tourette 综合征加重

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

中枢神经兴奋剂（包括哌甲酯）可能引起或者加重运动性抽动和发声性抽动，曾有Tourette综合征加重的报道。建议考虑患者的家族史，建议用药前进行抽动或Tourette综合征的临床评价。建议在每次剂量调整、每次访视和治疗中断时，密切监测抽动或 Tourette 综合征的发生或加重情况。

双相情感障碍

兴奋剂治疗伴有双相情感障碍的ADHD患者时应该特别谨慎，因为可能诱导这些患者的混合/躁狂性发作。在开始兴奋剂治疗前，应该充分筛选伴抑郁症状的患者，确定他们是否处于双相情感障碍的风险中；这样的筛选应该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。

新发的精神病或躁狂症状

无精神病或躁狂症史的患者按常规剂量使用本品治疗期间，曾出现过精神病（如幻觉）或躁狂症状。如果出现此类症状，应考虑是否可能与本品具有相关性以及是否应停用本品。在多项短期、安慰剂对照研究的汇总分析中，兴奋剂治疗患者出现上述症状的发生率约为0.1%（3482 例暴露于哌甲酯或苯丙胺常规剂量几周中有 4 例患者出现事件），安慰剂治疗患者的发生率为0。

攻击

ADHD患者中常观察到攻击行为或敌意，已在临床试验和一些治疗ADHD药物的上市后经验中有报告。尽管兴奋剂引起攻击行为或敌意没有系统的证据，但是使用本品的初期应监测患者出现的攻击性行为或攻击性行为的恶化。

本品不建议用于治疗严重抑郁，以及防止或治疗生理性疲乏。

长期生长抑制

通过对随机接受哌甲酯或非药物治疗 14 个月以上的 7~10 岁儿童，以及新近接受哌甲酯治疗和非药物治疗 36 个月以上的亚组（10~13 岁）儿童进行的身高和体重密切随访，显示药物治疗儿童（即全年每周治疗 7 天）的生长率暂时变缓（平均来说，3 年内身高增加比非药物组减少了约 2cm，体重增加比非药物组减少了约 2.7kg），没有在该发育阶段的生长反弹的证据。已有长期使用兴奋剂抑制儿童生长（例如：体重和/或身高）的报告，但尚未确立因果关系。因此应对需长期治疗的患者进行监测。如患者未按预期生长或增加体重，应中断治疗。

胃肠道梗阻风险

本品应整片用水送下，不能咀嚼、掰开或压碎。不被吸收的外膜将药物包裹以控制药物释放速率，药物外膜及片芯中的不溶成份最终被排出体外。如患者在大便中发现药片样东西不必担心。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

因本品不可变形，在胃肠道中形状也不发生改变，所以不建议患有严重胃肠道狭窄的患者（病理性或医源性）、吞咽困难的患者使用本品。已有胃肠道狭窄患者服用不可变形的缓释制剂出现梗阻性症状的罕见报告。作为缓释片，本品应给那些能吞服整片药物的患者服用。

对驾驶及操作机器能力的影响

兴奋剂可能会损害患者操作具有潜在危险性的机械或驾驶的能力。因此，在确定本品对患者从事上述活动的能力无不良影响之前，应对患者进行相应的监测。

阴茎异常勃起

已有成人及儿科患者在使用盐酸哌甲酯类产品（包括本品）后，发生需要紧急治疗（有时需要外科干预）的持续痛性阴茎勃起的报告。阴茎异常勃起在使用盐酸哌甲酯后时有发生，常继发于增加药物剂量之后。也可能在药物戒断（药物停止或中断）时产生。患者在出现异常持续勃起或经常痛性勃起应立即寻求治疗。

脑血管疾病

已有使用本品出现脑血管疾病（包括脑血管炎和脑出血）的报告（参见不良反应）。本品治疗期间，出现与脑缺血一致的新的神经系统症状时，考虑诊断脑血管疾病的可能性。这些症状可能包括重度头痛、单侧无力或麻痹、协调能力、视觉、言语、语言或记忆力受损。如果治疗期间怀疑发生脑血管疾病，立即停止本品治疗。早期诊断可能有助于指导后续治疗。

既往存在脑血管疾病的患者（例如：动脉瘤、血管畸形/异常），不推荐使用本品治疗。本品在下列情况下慎用：

精神病患者

根据临床经验，给精神病患者服用哌甲酯可能使行为障碍和思维紊乱的症状加重。

高血压和其他心脏血管问题

盐酸哌甲酯可引起平均血压和平均心率中度升高（约 2~4mm Hg，3~6bpm）,在个别患者中出现大幅度升高。对存在相关风险因素的患者，在用药前应考虑对其心血管系统进行深入评估。在儿童临床试验中，与安慰剂比较，本品和每天服用 3 次的哌甲酯速释片都可使安静状态的脉搏每分钟平均增加 2~6 次，收缩压和舒张压平均升高 1~4mm Hg。在成人安慰剂对照试验中，本品组观察到终点时静息脉率平均增加了约 4~6bpm，安慰剂组的变化均值大致为-2~3bpm。终点时，本品组的血压变化均值为-1~1mm Hg（收缩压）和 0~1mm Hg（舒张压），安慰剂组的血压变化均值为-1~1mm Hg（收缩压）和-2~0mm Hg（舒张压）。所以，服药后可能因血压升高或心率加快而可能引起危险的患者应慎用本品，例如那些已患有高血压、心力衰竭、新近心肌梗死或室性心律失常的患者。需长期服用本品的患者应定期监测血压和心率，尤其是高血压患者。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

滥用

如警示语所示，本品应慎用于有药物依赖史或酒精依赖史的患者。长期滥用会导致明显的耐药性和心理性依赖，并伴随不同程度的行为失常。尤其是在非肠道途径滥用药物时，可引起明显的精神病性发作。

在两项安慰剂对照的人体滥用潜力研究中，评价有服用娱乐性兴奋剂史的受试者单次口服本品较单次口服速释哌甲酯、安慰剂的相对滥用潜力。为了此次评估，主观检查的反应被定义为给药后 8 小时内的最大效应。

在一项研究（n=40）中，108mg 本品和 60mg 哌甲酯速释剂与安慰剂相比，在 5 项滥用潜力的主观检查中产生统计学显著意义的较高反应。但是在两个活性治疗组之间的比较显示：108mg 本品组在阳性主观检查[滥用潜力、药物嗜好、苯丙胺和吗啡苯丙胺组（欣快）]产生可变的反应，与 60mg 哌甲酯速释剂组在统计学上没有区别，甚至（兴奋-欣快）在统计学上低于 60mg 哌甲酯速释剂组产生的反应。

另一项研究（n=49）中，两种剂量的（54mg 和 108mg）本品和两种剂量的哌甲酯速释剂（50mg 和 90mg）与安慰剂相比，在两个主要指标（药物嗜好、欣快）上产生统计学显著性的较高反应。当本品（54mg 和 108mg）分别与哌甲酯速释剂（50mg 和 90mg）比较时，本品在两种指标上产生的反应在统计学上显著性低于两种剂量的速释剂。本品（108mg）产生的反应在这两个指标上与哌甲酯速释剂（50mg）没有统计学的区别。不同剂量间主观反应的差异应该考虑本品中仅有 22%的哌甲酯可从药物衣层中立即释放。

尽管这些结果揭示，与同等剂量哌甲酯速释剂相比，本品对主观检查的反应相对较低，但是未知这些研究结果与本品在社会中滥用潜力的相关性。

依赖性

如警示语所示，因对滥用药物的停用可能引起严重的抑郁症，应对患者停用过程进行监护。长期治疗停药时，可能会使一些潜在疾病症状显现，需要进行随访。

癫痫

临床资料显示，哌甲酯对于有癫痫病史的患者、无癫痫但脑电图不正常的患者以及极少数的无癫痫病史且脑电图显示无癫痫的患者，可能降低其惊厥阈值。因此，一旦出现癫痫症状，应停用哌甲酯。

视觉障碍

可观察到罕见的视觉障碍症状。有视物模糊和视力调节困难的报告。

血液学监测

在长期治疗中，建议进行血液学监测（全血计数、分类及血小板计数）。

本品按第一类精神药品管理。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

请置于儿童不易拿到处。

运动员慎用。

严禁用于食品和饲料加工。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无孕妇使用哌甲酯的安全性资料。尚未进行孕妇使用本品的研究。因此只有潜在的利益大于对胎儿潜在的风险时，孕妇方可使用本品。

尚不知哌甲酯是否由人体乳汁排出。许多药物可通过人体乳汁排出，所以哺乳期妇女应慎用。

哺乳期雌性大鼠单次经口给予放射标记的哌甲酯 5mg/kg，在乳汁中观察到放射性（代表哌甲酯和/或其代谢产物），乳汁中水平总体上与血浆中水平相似。

【儿童用药】

本品在 6 岁以下儿童患者中用药的安全有效性尚未确立。本品不应用于 6 岁以下儿童。

【老年用药】

本品在 65 岁以上老年患者中用药的安全有效性尚未确立。

【药物相互作用】

本品不应用于正在使用或在 2 周内使用过单胺氧化酶抑制剂的患者。

因为本品可能引起血压升高，与升压药合用要谨慎。

本品可能会降低用于治疗高血压的药物的有效性。建议监测血压，并根据需要调整抗高血压药的剂量。

卤代麻醉剂和本品合并用药可能会增加手术期间血压和心率突然升高的风险。建议手术当天将接受卤代麻醉剂给药的患者避免使用本品。

人体药理学研究表明哌甲酯可能抑制香豆素类抗凝剂、抗惊厥药（例如：苯巴比妥、苯妥英或麦苏林）和一些抗抑郁药（三环类和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂）的代谢。如与哌甲酯合用，应减少上述药物剂量。在开始或停止与哌甲酯合用时，如需要，应调节剂量或监测血浆药物浓度（如与香豆素合用时，应监测凝血时间）。

已经有哌甲酯与血清素能药物联合用药后发生血清素综合征的报告。如果允许本品与血清素能药物联合使用，则快速识别血清素综合征的症状非常重要。如果怀疑发生血清素综合征，必须尽快停用本品。

由于哌甲酯的主要作用是增加细胞外多巴胺水平，因此本品与抗精神病药同服时可能会产生药效学相互作用。正在同时服用本品与抗精神病药的患者应谨慎，因为这两类药物同时给药或调整其中一种或两种药物的剂量时，可能会出现锥体外系症状。

【药物过量】

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

症状和体征

本品过量的症状和体征主要来自于中枢神经过度兴奋和过度的拟交感神经作用，包括：呕吐、激越、肌肉抽搐、惊厥、癫痫大发作性抽搐、意识模糊状态、幻觉（幻听和/或幻视）、多汗、头痛、发热、心动过速、心悸、心率加快、窦性心律失常、高血压、瞳孔散大以及口干。

治疗

可采取适当的支持疗法。要防止患者的自我伤害，并避免任何外部刺激加重已有的过度兴奋症状。尚缺乏用活性炭解救本品过量的有效性研究。应严密监护以保证血液循环和呼吸通畅。对发热患者可能还需体外降温。

在过量的情况下，应考虑到本品中哌甲酯的缓慢释放。

尚缺乏用腹膜透析和体外血液透析解救本品过量的有效性资料。

【临床试验】

在符合第四版《精神障碍诊断与统计手册》（DSM-IV）诊断标准的儿童和青少年中进行的 4 项随机、双盲、安慰剂对照研究以及成人中进行的 2 项双盲、安慰剂对照研究中，证实本品在治疗 ADHD 时具有疗效。

儿童

在 416 例 6~12 岁儿童中进行了三项双盲、阳性对照和安慰剂对照研究。包括两项单中心、3 周交叉研究（研究 1 和 2）以及一项多中心、4 周平行组对照研究（研究 3），比较了本品（每日 18、36 或 54 mg）、每日在 12 小时服用 3 次的哌甲酯（每日总剂量 15、30 或 45 mg）和安慰剂。三项研究均主要对比本品和安慰剂 。

研究 1、2 和 3 中，由社区教师使用 IOWA-Conners 量表来评估 ADHD 的症状。三项对照研究均显示，本品与安慰剂相比，注意缺陷/多动分量表评分具有统计学意义降低。三项研究中本品和安慰剂的评分见图 1。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

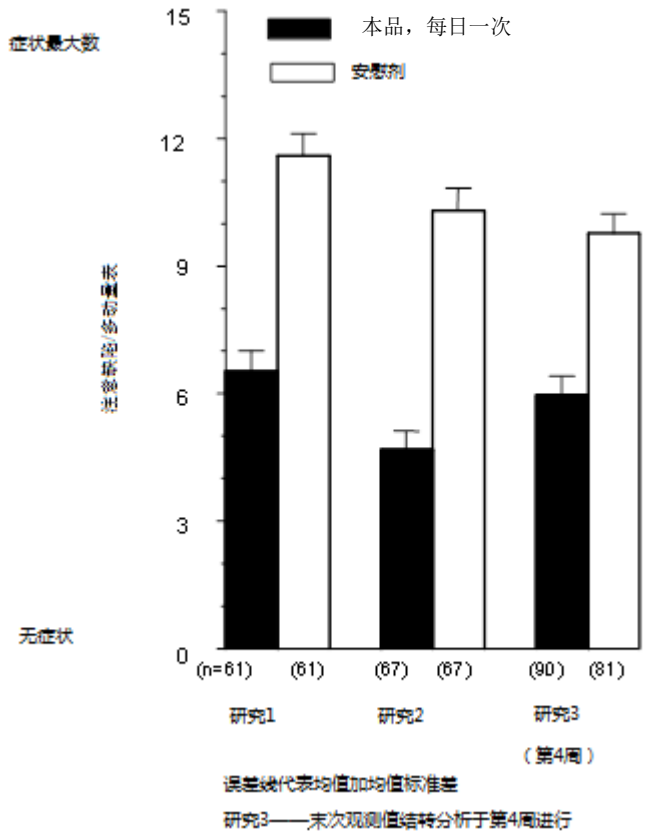


图 1：本品治疗后社区教师 IOWA-Conners 注意缺陷/多动评分均值

研究 1 和 2 中，由实验室教师使用 SKAMP（Swanson、Kotkin、Agler、M-Flynn、和 Pelham）实验室学校评分量表评估 ADHD 的症状。两项研究的合并结果显示，接受本品治疗患者的注意力和行为改善与安慰剂相比具有统计学意义，并且维持至给药后 12 小时。图 2 为本品与安慰剂相比的实验室教师 SKAMP 评分。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

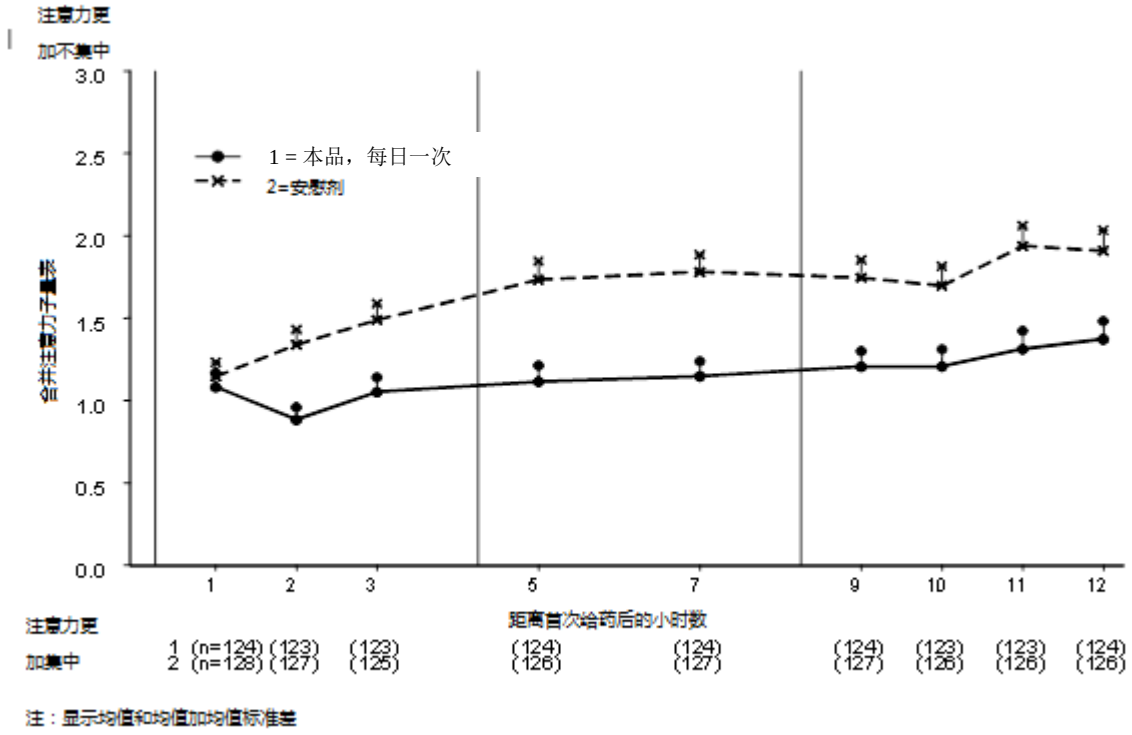


图 2：实验室教师 SKAMP 评分：合并注意力评分的均值（SEM）（研究 1 和 2）

青少年

一项在 177 例患者中进行的随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验（研究 4）显示，使用最高 72 mg/天（1.4 mg/kg/天）本品在治疗 13~18 岁青少年 ADHD 方面具有疗效。进入为期 4 周的开放性剂量调整阶段的 220 例患者中，在满足 ADHD 评定量表以及疗效全局评价的特定改善标准且耐受性良好的基础上，有 177 例患者剂量调整至个体化剂量（最高 72 mg/天）。符合上述标准的患者在为期两周的双盲阶段随机分配至本品个体化剂量组（18~72 mg/天，n=87）或安慰剂组（n=90）。该阶段结束后，研究者基于 ADHD 评定量表进行评分，平均评分显示本品显著优于安慰剂，结果具有统计学意义。

成人

开展了两项双盲、安慰剂对照研究，共纳入 627 例 18~65 岁成人受试者，包括一项为期 7 周的多中心、平行组、剂量调整研究（研究 5；36~108 mg/天）和一项为期 5 周的多中心、平行组、固定剂量研究（研究 6；18、36 和 72 mg/天），对比了本品（每日 1 次）和安慰剂。

研究 5 显示，根据末次研究访视时成人 ADHD 研究者评定量表（AISRS）评分较基线的变化，本品剂量 36~108 mg/天用于治疗 18~65 岁成人 ADHD 具有疗效。在进入 7 周试验的 226 例患者中，分别有 110 例和 116 例被随机分配至本品组和安慰剂组。治疗初始剂量为 36 mg/天，在满足特定的改善标准且耐受性良好的基础上，患者接受的剂量以 18 mg/天为增量

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

逐渐增加（36~108 mg/天）。末次研究访视时，研究者 AISRS 评分变化的均值（最小二乘均数，标准误）显示本品显著优于安慰剂，结果具有统计学意义。

研究 6 为一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照、平行组、剂量效应研究（为期 5 周），有 3 个固定剂量组（18、36 和 72 mg）。患者被随机分配至本品 18 mg（n=101）、36 mg（n=102）和 72 mg/天（n=102）剂量组或安慰剂组（n=96）。在成人 ADHD 患者中，双盲期终点时，相比安慰剂，以上三种本品剂量均可改善 CAARS（Conners 成人 ADHD 评定量表）总分，疗效显著优于安慰剂，结果具有统计学意义。

【药理毒理】

药理作用

盐酸哌甲酯是一种中枢兴奋剂，其治疗注意缺陷多动障碍的作用机制尚不清楚。研究认为，哌甲酯能阻断突触前神经元对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取，以及增加这些单胺类物质释放至神经元外间隙。

毒理研究

遗传毒性

哌甲酯 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤细胞试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性；体外中国仓鼠卵巢细胞试验中，姐妹染色单体互换和染色体畸变增加，提示了较弱的致染色体断裂作用。

生殖毒性

小鼠掺食法给予哌甲酯 18 周，剂量达 160mg/kg/天时，未见对雄性和雌性小鼠生育力的影响，该剂量相当于人最高推荐剂量的 80 倍（以 mg/kg 计算）或 8 倍（以 mg/m^2 计算）。

哌甲酯剂量达 30mg/kg/天时，未见对大鼠的致畸作用，该剂量相当于人最高推荐剂量的 15 倍（以 mg/kg 计算）或 3 倍（以 mg/m^2 计算）。以 AUC 计算哌甲酯及其主要代谢产物 PPAA 在妊娠大鼠中的血浆暴露量大约为患者或志愿者在人最高推荐剂量时暴露量的 1~2 倍。兔在哌甲酯剂量为 200mg/kg/天时可见致畸作用，该剂量相当于人最高推荐剂量的 100 倍（以 mg/kg 计算）或 40 倍（以 mg/m^2 计算）。

致癌性

B6C3F1 小鼠终生致癌性试验中，哌甲酯剂量大约达 60mg/kg/天时，可见小鼠肝细胞腺瘤和雄性小鼠肝母细胞瘤发生率增加，该剂量大约相当于人最大推荐剂量的 30 倍（以 mg/kg 计算）或 4 倍（以 mg/m^2 计算）。肝母细胞瘤是一种相对罕见的啮齿类动物恶性肿瘤。恶性肝肿瘤的总数没有增加。该品系的小鼠对肝肿瘤的发生很敏感，该结果对人体的意义尚不明确。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

F344 大鼠终生致癌性试验中，哌甲酯剂量大约达 45mg/kg/天时，未见致癌性，该剂量约相当于人最大推荐剂量的 22 倍（以 mg/kg 计算）或 5 倍（以 mg/m^2 计算）。

p53+/-转基因小鼠 24 周致癌性试验中，掺食法给予哌甲酯剂量达 60~74mg/kg/天时，未见致癌性。

【药代动力学】

吸收

哌甲酯吸收迅速。成人口服本品后，哌甲酯血浆浓度迅速升高，在 1~2 小时内达到初始最大值，随后几小时内平稳升高，6~8 小时达到血浆浓度峰值，然后其血浆浓度开始逐渐下降。与每日服用 3 次的盐酸哌甲酯速释制剂相比，成人每日服用 1 次本品可使血药浓度的峰值与谷值之间的波动降到最小。成人每日服用 1 次本品和每日服用 3 次盐酸哌甲酯速释制剂的相对生物利用度相当。

36 名成人每日服用 1 次本品 18mg 和每日服用 3 次 5mg 盐酸哌甲酯速释制剂的平均药动学参数列于下表。

表 6：药动学参数（平均值±标准差）

参数	本品 （18mg， 每日 1 次）（n=36）	盐酸哌甲酯（5mg，每日 3 次）（n=35）
最大血药浓度 C_{max}（ng/mL）	3.7 ± 1.0	4.2 ± 1.0
达峰时间 T_{max}（小时）	6.8 ± 1.8	6.5 ± 1.8
药一时曲线下面积 AUC_{inf}（ng·h/mL）	41.8 ± 13.9	38.0 ± 11.0
半衰期 $t_{1/2}$（小时）	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.5

单次给药或每日 1 次重复给药，本品药动学参数无差异，表明无明显的药物蓄积。每日重复给药的 AUC 和 $t_{1/2}$ 与单次给药相同。

剂量比例

健康成人单次服用本品 18、36 或 54mg，右旋哌甲酯的 C_{max} 和 $AUC_{(0\text{-}inf)}$ 与剂量成正比，而左旋哌甲酯 C_{max} 和 $AUC_{(0\text{-}inf)}$ 的增加与剂量不成正比。口服本品后，左旋哌甲酯的血浆浓度是右旋哌甲酯的 1/40。

健康成人单次或多次服用本品 54~144mg/次/日时，总哌甲酯（MPH）及其主要活性代谢产物α-苯基-哌啶乙酸（PPAA）的 C_{max} 和 AUC_{inf} 呈线性、剂量等比例升高。单次给药和稳态（第 4 天）的清除率及半衰期参数相似，表明哌甲酯的药代动力学与时间无相关性。在 54~144mg/日剂量范围内的单次或多次给药后，代谢产物 PPAA 与母体药物 MPH 的比例一定。

一项在 13 至 16 岁之间的青少年 ADHD 患者中进行的多剂量研究中，本品的剂量为 18~72mg/天，右旋哌甲酯和总哌甲酯的平均 C_{max}、AUC_{TAU} 的增加与剂量成正比。

分布

口服后，成人哌甲酯的血浆浓度以双指数的形式下降，半衰期约为 3.5 小时。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

代谢

在人体中，哌甲酯主要是通过去酯化作用代谢为 PPAA，此代谢物几乎无药理活性。以哌甲酯代谢为α-苯基-哌啶乙酸为衡量依据，每日单次服用本品和服用 3 次盐酸哌甲酯速释片在成人体内哌甲酯的代谢相似。本品单次或重复给药的代谢相同。

排泄

放射标记试验显示 90%的药物经尿排泄，尿中主要的代谢物为α-苯基-哌啶乙酸，约占剂量的 80%。

食物的影响

患者高脂早餐后服用本品，药动学或药效学均无改变。无论在餐前或餐后服用均未发现吸收下降现象。

特殊人群

性别

对健康成人，本品剂量调整后的 $AUC_{(0\text{-}inf)}$值在男性中为 36.7ng·h/mL，在女性中为 37.1ng·h/mL，两者之间没有差异。

人种

成人服用本品，各人种间剂量调整后的 $AUC_{(0\text{-}inf)}$值是一致的。但可能因样本量较少，不足以发现药动学的人种差异。

年龄

尚未对 6 岁以下儿童进行药动学研究。

肾功能不全的患者

尚无本品用于肾功能不全患者的经验。口服放射标记的哌甲酯后，哌甲酯被广泛代谢，约 80%的标记物以 PPAA 的形式由尿液排出。因肾脏清除不是哌甲酯的主要清除途径，所以认为肾功能不全对本品的药动学几乎无影响。

肝功能不全的患者

尚无本品用于肝功能不全患者的经验。

【贮藏】

密封保存。

【包装】

白色高密度聚乙烯瓶；15 片/瓶/盒和 30 片/瓶/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

JM20220001

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【药品批准文号】

国药准字 HJ20225002

【进口准许证号】

TPI20220701

【药品上市许可持有人】

名称：Janssen Pharmaceuticals, Inc.

注册地址：1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ 08560 United States of America

【生产企业】

企业名称：Janssen-Cilag Manufacturing, LLC

生产地址：State Road 933, KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, PUERTO RICO 00778, United States (USA)

【分装企业】

企业名称：西安杨森制药有限公司

生产地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029) 82576616

网址：http://www.xian-janssen.com.cn

*****END OF DOCUMENT*****

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.