

收	广东省食品药品监督管理局	
	2014 -08- 18	
文	第 3510	号

国家食品药品监督管理局办公厅文件

食药监办药化管〔2014〕152号

食品药品监管总局办公厅 关于修订盐酸曲美他嗪片及胶囊说明书的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局：

为适应科学用药需要，保障公众用药安全，经研究，决定对盐酸曲美他嗪片及盐酸曲美他嗪胶囊说明书进行修订，修订内容涉及【适应症】、【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女用药】、【儿童用药】、【老年用药】、【药物相互作用】、【药物过量】、【临床试验】、【药理毒理】和【药代动力学】项下相关内容（详见附件）。请通知行政区域内相关药品生产企业做好以下工作：

一、在2014年9月15日前，依据《药品注册管理办法》等

有关规定，按附件要求提出修订说明书的补充申请。说明书的其他内容应当与原批准内容一致。补充申请获准后生产的药品，不得继续使用原药品说明书。

二、将说明书增加和修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位，并在补充申请获准后6个月内对已出厂的药品说明书予以调整。

三、药品标签涉及相关内容的，一并修订。

附件：1.盐酸曲美他嗪片说明书修订要求

2.盐酸曲美他嗪胶囊说明书修订要求



(公开属性：主动公开)

盐酸曲美他嗪片说明书修订要求

【适应症】

曲美他嗪适用于在成年人中作为附加疗法对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者进行对症治疗。

【用法用量】

口服，一次 20mg（1 片），一日 3 次，进餐时服用。3 个月后评价治疗效果，若无治疗作用可停药。

肾功能损害的患者：

对于中度肾功能损害（肌酐清除率 30~60 ml/min）患者（参见【注意事项】和【药代动力学】），推荐剂量为每次服用 20mg（1 片），一日 2 次，即早、晚用餐期间各服用 1 片。

【不良反应】

不良反应，即被认为至少可能与曲美他嗪治疗相关的不良事件，按以下常规频率列表如下：

很常见（ $\geq 1/10$ ）；

常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；

不常见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；

罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）；

极罕见（ $< 1/10,000$ ）；

未知（无法通过已有数据估算）。

系统器官分类	频率	首选术语
神经系统疾病	常见	眩晕、头痛
	未知	帕金森综合征（震颤、运动不能、张力亢进）、步态不稳、不宁腿综合征以及其他相关运动障碍，通常在停药后可逆
	未知	睡眠障碍（失眠、嗜睡）
心脏疾病	罕见	心悸、期外收缩、心动过速
血管疾病	罕见	低动脉压、直立性低血压（可能与全身乏力、头晕或跌倒有关，尤其是在服用抗高血压药物治疗的患者中）、潮红
胃肠疾病	常见	腹痛、腹泻、消化不良、恶心和呕吐
	未知	便秘
皮肤及皮下组织疾病	常见	皮疹、瘙痒、荨麻疹
	未知	急性全身发疹性脓疱病（AGEP）、血管性水肿
全身疾病和给	常见	虚弱
血液和淋巴系统疾病	未知	粒细胞缺乏症、血小板减少症、血小板减少性紫癜
肝胆疾病	未知	肝炎

【禁忌】

- 1.对药品任一组分过敏者禁用。
- 2.帕金森病、帕金森综合征、震颤、不宁腿综合征以及其他相关的运动障碍者。
- 3.严重肾功能损害者（肌酐清除率 < 30ml/min）。

【注意事项】

曲美他嗪不作为心绞痛发作时的对症治疗用药，也不适用于对不稳定心绞痛或心肌梗死的初始治疗。曲美他嗪不应用于入院前或入院后最初几天的治疗。心绞痛发作时，对冠状动脉病况应重新评估，并考虑治疗的调整（药物治疗和可能的血运重建）。

曲美他嗪可引起或加重帕金森症状（震颤、运动不能、张力亢进），应定期进行检查，尤其针对老年患者。

出现可疑情况时，应由神经科医生进行适当检查。发生运动障碍时，如帕金森症状、不宁腿综合征、震颤、步态不稳，应彻底停用曲美他嗪。

这些事件发生率低，且停药后通常是可逆的。多数患者停用曲美他嗪后4个月内恢复。如果停药后帕金森症状持续4个月以上，则应征询神经科医生的意见。

可能会出现与步态不稳或低血压相关的跌倒，特别是对于服用抗高血压药物的患者（参见【不良反应】）。

对于预期暴露量会增加的患者，开具曲美他嗪处方时应谨慎：

- 中度肾功能损害（参见【用法用量】和【药代动力学】）
- 超过75岁以上的老年患者（参见【用法用量】）。

本品含有日落黄 FCF S (E110)及胭脂红 A (E124)，可能会引起过敏反应。

对驾驶和使用机器能力的影响

临床研究显示曲美他嗪对血液动力学没有影响，然而上市后已观察到头晕和嗜睡病例（参见【不良反应】），这可能会影响驾驶和使用机器的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

无孕妇使用曲美他嗪的数据。动物研究未显示在生殖毒性方面直接或间接的有害影响（参见【药理毒理】）。从安全的角度考虑，最好避免在妊娠期间服用该药物。

哺乳

曲美他嗪及其代谢产物是否经母乳排出尚不清楚。不能排除对新生儿/婴幼儿的风险。哺乳期间不应服用曲美他嗪。

生育能力

生殖毒性研究表明不影响雌性和雄性大鼠的生育能力（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定曲美他嗪在 18 岁以下人群中的安全性和疗效。无可用数据。

【老年用药】

由于存在肾功能与年龄相关的下降，老年患者的曲美他嗪暴露量可能增加（参见【药代动力学】）。在中度肾功能损害（肌酐清除率 30~60 ml/min）患者中，推荐剂量为每日两次，每次 1 片，即在早晚用餐时各服用一片。

老年患者剂量增加时应谨慎（参见【注意事项】）。

【药物相互作用】

尚未观察到药物相互作用。

【药物过量】

有关曲美他嗪药物过量的可用信息有限。应进行对症治疗。

【临床试验】

国外文献:

单用或其他抗心绞痛药物疗效不足时联用曲美他嗪治疗慢性心绞痛患者的疗效和安全性已经得到临床研究证实。

在一项有 426 名患者参与的随机、双盲、安慰剂对照研究 (TRIMPOL-II) 中, 与安慰剂相比, 曲美他嗪 (60mg/天) 联用美托洛尔 100mg/天 (50mg/次, 2 次/日) 12 周, 可显著提高运动试验参数和临床症状: 总运动时间: +20.1s, $p = 0.023$; 总工作量: +0.54 METs, $p = 0.001$; 达到 ST 段压低 1-mm 的时间: +33.4s, $p = 0.003$; 出现心绞痛发作时间: +33.9s, $p < 0.001$; 心绞痛发作次数/周: -0.73, $p = 0.014$; 短效硝酸酯消耗量/周: -0.63, $p = 0.032$, 无血液动力学变化。

在一项 223 名患者参与的随机、双盲、安慰剂对照研究 (Sellier) 中, 35mg 曲美他嗪缓释片 (2 次/日) 联用 50mg 阿替洛尔 (o.d.) 8 周, 与安慰剂相比, 在亚组患者中 ($n = 173$), 服药 12 小时后, 运动试验中达到 ST 段压低 1-mm 的时间显著增加 (+34.4s, $p = 0.03$)。研究还发现出现心绞痛发作的时间有显著差异 ($p = 0.049$)。在各组间未发现其他次要终点 (总运动时间, 总工作量和临床终点) 的显著差异。

在一项为期 3 个月、有 1962 名患者参与的随机、双盲研究 (Vasco 研究) 中, 在服用阿替洛尔 50mg/天的基础上, 试验了两个曲美他嗪剂量 (70mg/天和 140mg/天) 组与安慰剂对照。在总人群中, 包括无症状和有症状的患者, 曲美他嗪未能证明在功能测试 (总运动持续时间, 出现 1mm ST 时间, 出现心绞痛发作

时间)和临床终点方面的获益。然而,事后分析表明,在有症状的患者亚组($n = 1574$)中,曲美他嗪(140mg)显著改善总运动时间($+23.8\text{s}$ 对比安慰剂 $+13.1\text{s}$; $p = 0.001$)和出现心绞痛发作的时间($+46.3\text{s}$ 对比安慰剂 $+32.5\text{s}$; $p = 0.005$)。

【药理毒理】

作用机制

曲美他嗪通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢,阻止细胞内 ATP 水平的下降,从而保证了离子泵的正常功能和透膜钠-钾流的正常运转,维持细胞内环境的稳定。

曲美他嗪通过阻断长链 3-酮酯酰 CoA 硫解酶抑制脂肪酸的 β -氧化,从而促进葡萄糖氧化。在缺血细胞中,相比于 β -氧化过程,通过葡萄糖氧化获得能量需要较低的耗氧量。增强葡萄糖氧化可以优化细胞的能量过程,从而维持缺血过程中适当的能量代谢。

药效学作用

在缺血性心脏病患者中,曲美他嗪作为一种代谢剂,可保持心肌细胞内高能磷酸盐水平。实现抗心肌缺血作用的同时未影响血液动力学。

毒理研究

通过犬($5\sim 40\text{ mg/kg/天}$)和大鼠($5\sim 200\text{ mg/kg/天}$)口服给药进行了慢性毒性研究,显示出良好的安全性特征。

在小鼠和家兔试验中,未发现胚胎-胎儿毒性作用和致畸性。一项三代大鼠的繁殖和胚胎研究未显示任何异常。在体外研究

(包括致突变和致畸变可能性的评价)和体内研究中,已对潜在遗传毒性进行了全面评估。所有研究结果均为阴性。

【药代动力学】

吸收

口服给药后,曲美他嗪吸收迅速且完全,2小时内即达到血浆峰浓度。口服单剂曲美他嗪 20 毫克后,血浆峰浓度约为 55ng/ml。重复给药后,24~36 小时达到稳态浓度。

分布

表观分布容积为 4.8 升/千克,蛋白结合率低(16%)。

排泄

曲美他嗪主要通过尿液大部分以原型清除。清除半衰期平均为 6 小时。

线性

单剂量给药最高达 100mg 之后,曲美他嗪药代动力学参数与剂量呈线性关系。多次给药后,曲美他嗪药代动力学参数与时间呈线性关系。

特殊人群

肾功能损害:与肾功能正常的健康青年志愿者相比,轻度至中度肾功能损害(肌酐清除率在 35~90 ml/min 之间)患者的曲美他嗪暴露量平均增加 2 倍。与一般人群相比,在此人群中未观察到安全性问题。

儿科:尚未在儿科人群(<18 岁)中进行曲美他嗪的药代动力学研究。

盐酸曲美他嗪胶囊说明书修订要求

【适应症】

曲美他嗪适用于在成年人中作为附加疗法对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者进行对症治疗。

【用法用量】

口服，一次 20mg（1 粒），一日 3 次，进餐时服用。3 个月 后评价治疗效果，若无治疗作用可停药。

肾功能损害的患者：

对于中度肾功能损害（肌酐清除率 30~60 ml/min）患者（参 见【注意事项】和【药代动力学】），推荐剂量为每次服用 20mg （1 粒），一日 2 次，即早、晚用餐期间各服用 1 粒。

【不良反应】

不良反应，即被认为至少可能与曲美他嗪治疗相关的不良事 件，按以下常规频率列表如下：

很常见（ $\geq 1/10$ ）；

常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；

不常见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；

罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）；

极罕见（ $< 1/10,000$ ）；

未知（无法通过已有数据估算）。

系统器官分类	频率	首选术语
神经系统疾病	常见	眩晕、头痛
	未知	帕金森综合征（震颤、运动不能、张力亢进）、步态不稳、不宁腿综合征以及其他相关运动障碍，通常在停药后可逆
	未知	睡眠障碍（失眠、嗜睡）
心脏疾病	罕见	心悸、期外收缩、心动过速
血管疾病	罕见	低动脉压、直立性低血压（可能与全身乏力、头晕或跌倒有关，尤其是在服用抗高血压药物治疗的患者中）、潮红
胃肠疾病	常见	腹痛、腹泻、消化不良、恶心和呕吐
	未知	便秘
皮肤及皮下组织疾病	常见	皮疹、瘙痒、荨麻疹
	未知	急性全身发疹性脓疱病（AGEP）、血管性水肿
全身疾病和给	常见	虚弱
血液和淋巴系统疾病	未知	粒细胞缺乏症、血小板减少症、血小板减少性紫癜
肝胆疾病	未知	肝炎

【禁忌】

- 1.对药品任一组分过敏者禁用。
- 2.帕金森病、帕金森综合征、震颤、不宁腿综合征以及其他相关的运动障碍者。
- 3.严重肾功能损害者（肌酐清除率 < 30ml/min）。

【注意事项】

曲美他嗪不作为心绞痛发作时的对症治疗用药，也不适用于对不稳定心绞痛或心肌梗死的初始治疗。曲美他嗪不应用于入院前或入院后最初几天的治疗。心绞痛发作时，对冠状动脉病况应重新评估，并考虑治疗的调整（药物治疗和可能的血运重建）。

曲美他嗪可引起或加重帕金森症状（震颤、运动不能、张力亢进），应定期进行检查，尤其针对老年患者。

出现可疑情况时，应由神经科医生进行适当检查。发生运动障碍时，如帕金森症状、不宁腿综合征、震颤、步态不稳，应彻底停用曲美他嗪。

这些事件发生率低，且停药后通常可逆。多数患者停用曲美他嗪后4个月内恢复。如果停药后帕金森症状持续4个月以上，则应征询神经科医生的意见。

可能会出现与步态不稳或低血压相关的跌倒，特别是对于服用抗高血压药物的患者（参见【不良反应】）。

对于预期暴露量会增加的患者，开具曲美他嗪处方时应谨慎：

- 中度肾功能损害（参见【用法用量】和【药代动力学】）
- 超过75岁以上的老年患者（参见【用法用量】）。

本品含有日落黄 FCF S (E110)及胭脂红 A (E124)，可能会引起过敏反应。

对驾驶和使用机器能力的影响

临床研究显示曲美他嗪对血液动力学没有影响，然而上市后已观察到头晕和嗜睡病例（参见【不良反应】），这可能会影响驾驶和使用机器的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

无孕妇使用曲美他嗪的数据。动物研究未显示在生殖毒性方面直接或间接的有害影响（参见【药理毒理】）。从安全的角度考虑，最好避免在妊娠期间服用该药物。

哺乳

曲美他嗪及其代谢产物是否经母乳排出尚不清楚。不能排除对新生儿/婴幼儿的风险。哺乳期间不应服用曲美他嗪。

生育能力

生殖毒性研究表明不影响雌性和雄性大鼠的生育能力（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定曲美他嗪在 18 岁以下人群中的安全性和疗效。无可用数据。

【老年用药】

由于存在肾功能与年龄相关的下降，老年患者的曲美他嗪暴露量可能增加（参见【药代动力学】）。在中度肾功能损害（肌酐清除率 30~60 ml/min）患者中，推荐剂量为每日两次，每次 1 粒，即在早晚用餐时各服用 1 粒。

老年患者剂量增加时应谨慎（参见【注意事项】）。

【药物相互作用】

尚未观察到药物相互作用。

【药物过量】

有关曲美他嗪药物过量的可用信息有限。应进行对症治疗。

【临床试验】

国外文献:

单用或其他抗心绞痛药物疗效不足时联用曲美他嗪治疗慢性心绞痛患者的疗效和安全性已经得到临床研究证实。

在一项有 426 名患者参与的随机、双盲、安慰剂对照研究 (TRIMPOL-II) 中, 与安慰剂相比, 曲美他嗪 (60mg/天) 联用美托洛尔 100mg/天 (50mg/次, 2 次/日) 12 周, 可显著提高运动试验参数和临床症状: 总运动时间: +20.1s, $p = 0.023$; 总工作量: +0.54 METs, $p = 0.001$; 达到 ST 段压低 1-mm 的时间: +33.4s, $p = 0.003$; 出现心绞痛发作时间: +33.9s, $p < 0.001$; 心绞痛发作次数/周: -0.73, $p = 0.014$; 短效硝酸酯消耗量/周: -0.63, $p = 0.032$, 无血液动力学变化。

在一项 223 名患者参与的随机、双盲、安慰剂对照研究 (Sellier) 中, 35mg 曲美他嗪缓释片 (2 次/日) 联用 50mg 阿替洛尔 (o.d.) 8 周, 与安慰剂相比, 在亚组患者中 ($n = 173$), 服药 12 小时后, 运动试验中达到 ST 段压低 1-mm 的时间显著增加 (+34.4s, $p = 0.03$)。研究还发现出现心绞痛发作的时间有显著差异 ($p = 0.049$)。在各组间未发现其他次要终点 (总运动时间, 总工作量和临床终点) 的显著差异。

在一项为期 3 个月、有 1962 名患者参与的随机、双盲研究 (Vasco 研究) 中, 在服用阿替洛尔 50mg/天的基础上, 试验了两个曲美他嗪剂量 (70mg/天和 140mg/天) 组与安慰剂对照。在总人群中, 包括无症状和有症状的患者, 曲美他嗪未能证明在功能测试 (总运动持续时间, 出现 1mm ST 时间, 出现心绞痛发作时间) 和临床终点方面的获益。然而, 事后分析表明, 在有症状的患者亚组 ($n = 1574$) 中, 曲美他嗪 (140mg) 显著改善总运

动时间 (+23.8s 对比安慰剂+13.1s; $p = 0.001$) 和出现心绞痛发作的时间 (+46.3s 对比安慰剂+32.5s; $p = 0.005$)。

【药理毒理】

作用机制

曲美他嗪通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢，阻止细胞内 ATP 水平的下降，从而保证了离子泵的正常功能和透膜钠 - 钾流的正常运转，维持细胞内环境的稳定。

曲美他嗪通过阻断长链 3-酮酯酰 CoA 硫解酶抑制脂肪酸的 β -氧化，从而促进葡萄糖氧化。在缺血细胞中，相比于 β -氧化过程，通过葡萄糖氧化获得能量需要较低的耗氧量。增强葡萄糖氧化可以优化细胞的能量过程，从而维持缺血过程中适当的能量代谢。

药效学作用

在缺血性心脏病患者中，曲美他嗪作为一种代谢剂，可保持心肌细胞内高能磷酸盐水平。实现抗心肌缺血作用的同时未影响血液动力学。

毒理研究

通过犬 (5~40 mg/kg/天) 和大鼠 (5~200 mg/kg/天) 口服给药进行了慢性毒性研究，显示出良好的安全性特征。

在小鼠和家兔试验中，未发现胚胎-胎儿毒性作用和致畸性。一项三代大鼠的繁殖和胚胎研究未显示任何异常。在体外研究 (包括致突变和致畸变可能性的评价) 和体内研究中，已对潜在遗传毒性进行了全面评估。所有研究结果均为阴性。

【药代动力学】

吸收

口服给药后，曲美他嗪吸收迅速且完全，2 小时内即达到血浆峰浓度。口服单剂曲美他嗪 20 毫克后，血浆峰浓度约为 55ng/ml。重复给药后，24~36 小时达到稳态浓度。

分布

表观分布容积为 4.8 升/千克，蛋白结合率低（16%）。

排泄

曲美他嗪主要通过尿液大部分以原型清除。清除半衰期平均为 6 小时。

线性

单剂量给药最高达 100mg 之后，曲美他嗪药代动力学参数与剂量呈线性关系。多次给药后，曲美他嗪药代动力学参数与时间呈线性关系。

特殊人群

肾功能损害：与肾功能正常的健康青年志愿者相比，轻度至中度肾功能损害（肌酐清除率在 35~90 ml/min 之间）患者的曲美他嗪暴露量平均增加 2 倍。与一般人群相比，在此人群中未观察到安全性问题。

儿科：尚未在儿科人群（<18 岁）中进行曲美他嗪的药代动力学研究。

抄送：中国食品药品检定研究院、国家药典委员会、药品审评中心、
药品评价中心、信息中心。

国家食品药品监督管理总局办公厅

2014 年 8 月 11 日印发
