

利長能持續性藥效膠囊 10, 20, 30, 40 毫克

Ritalin LA Capsules 10, 20, 30, 40 mg



10 毫克：衛署藥輸字第 025332 號
20 毫克：衛署藥輸字第 025333 號
30 毫克：衛署藥輸字第 025334 號
40 毫克：衛署藥輸字第 025335 號

中樞神經系統興奮劑

劑型

持續性藥效膠囊劑

組成

主成份：Methylphenidate hydrochloride

每粒持續性藥效膠囊含 Methylphenidate hydrochloride 10, 20, 30, 40 毫克

主要活性成份：Methylphenidate (INN：alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid methyl ester)

賦形劑

Ammonio methacrylate copolymer, black iron oxide (E172) (僅含於 10 及 40 毫克膠囊), gelatine, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol, red iron oxide (E172) (僅含於 10 及 40 毫克膠囊), sugar spheres, talc, titanium dioxide (E171), triethyl citrate, 及 yellow iron oxide (E172) (僅含於 10, 30 及 40 毫克膠囊)。

適應症

治療注意力缺失過動症

- (1) 用於 6-12 歲之兒童。
- (2) 在 13-17 歲之青少年及 18-60 歲之成人病患：限用於兒童時期即已符合 ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder 注意力缺失過動症) 診斷並曾以中樞神經興奮劑治療之病患。
- (3) 未滿 6 歲或 60 歲以上病患，因療效及安全性尚未確立，不應使用。

臨床特性

注意力缺乏/過動失調(ADHD, DSM-IV)

過動兒症候群 (ADHD; DSM-IV) 的診斷，需確定有過動-衝動或缺乏注意力的症狀而造成障礙，且發生在七歲以前。這些症狀必須在臨床上造成明顯的障礙，例如社會、學業、或職業功能的障礙，且發生在兩種或兩種以上的場合，例如在學校 (或工作場所) 和在家裡。這些症狀無法以另一種精神異常的疾病解釋。注意力缺乏型必需符合下列症狀中至少六項，且症狀持續六個月以上：忽略細節/粗心犯錯、不能持久專心、聽而不聞、無法完成指示的工作、無組織能力、逃避需要持續專心的工作、遺失物品、容易分心、健忘。過動-衝動型必須符合下列症狀中至少六項，且症狀持續六個月以上：手腳動來動去 (fidgeting)/ 身體扭動 (squirming)、坐不住、過度跑來跑去或爬上爬下、很難靜下來、忙個不停 (“on the go”)、多話、問題未講完時就搶答 (blurting answers)、需要輪流的團體活動中不能等待、干擾別人。綜合型需同時符合注意力缺乏型和過動-衝動型的條件。

注意力缺失過動症兒童之特別的診斷考量

此症候群的特殊致病原因仍為未知，也沒有單一的診斷方式。適當的診斷除了醫療外，必需包括特殊的心理學、教育以及社會性等方面資源的觀察。不一定會有學習的障礙。診斷必須

基於完整的兒童病史與評估，而不能單憑其出現 DSM-IV 評量表的須要項目特徵就下結論。

注意力缺失過動症成人之特別的診斷考量

治療與診斷必須由對於行為障礙具經驗的專科醫師(如：精神科醫師)進行。

此症候群的特殊致症原因仍為未知，也沒有單一的診斷方式。過動兒症候群成人病患的典型症狀為坐立不安、不耐煩、和注意力不集中。由於生活調適、神經發展和自行藥物治療，例如過動的症狀會隨年齡的增長而減緩。注意力不集中的症狀較明顯，且對過動兒症候群成人病患的影響較大。對成人的診斷應包括病患訪談，以確認當下的症狀。回溯性確認兒童期已出現之過動兒症候群症狀。不可單憑現有的一項或多項症狀而下診斷。必須根據症狀的嚴重度及發生時間進行極完整的評估後(例如：社會、學業、和/或職業方面的功能至少有兩項以上具中至重度障礙且影響病患生活之多種面向)，再決定成人是否使用興奮劑治療。

需要有完整治療計畫

Ritalin LA 為 ADHD 完整治療計畫的一部份，還包括其他的方法(心理學、教育、社會)來治療具有這種症候群的病人。藥物治療可能並不適用於所有這種症候群的兒童。興奮劑不適用於因環境因素而產生續發症狀與/或包括精神病在內的原發性精神失調的兒童。適切的分級教育是必要的，而且通常社會心理上的調適也會有幫助。當單獨進行矯正治療無法產生效果時，醫師必需先對兒童症狀的發生的時序及嚴重程度進行評估，再決定是否以興奮劑進行治療。

長期治療

Ritalin LA 長期治療的有效性，即治療超過2週，尚無對照設計的臨床試驗進行全面性的評估。因此，醫師在選擇使用 Ritalin LA 於延長治療期間時，應對個別病患定期重新評估本品長期治療的有用性(參閱用法用量)。

用法用量與投藥方式

本藥須由醫師處方使用。

調劑本藥應依管制藥品專用處方箋為之。

劑量

Ritalin LA 的投藥量應根據病人臨床上的需要及反應而定。

治療 ADHD 時，應儘量在病人所受的學業、行為與社會壓力最大時給藥。

Ritalin LA 應由低劑量開始給與，每星期逐步增加。

應採用能達到滿意的症狀控制的每日最低劑量作為治療劑量。

兒童的每日劑量不應超過40毫克。若本品與速效劑型合用時，所有不同劑型的 methylphenidate hydrochloride 總量不可超過每日60毫克。

成人的每日劑量不應超過60毫克。若本品與速效劑型合用時，所有不同劑型的 methylphenidate hydrochloride 總量不可超過每日60毫克。

若在一個月的劑量調整後仍未見症狀的改善，則應予以停藥。

如果症狀惡化或發生其他不良反應，則應降低劑量，必要時需停藥。

治療前篩選

開始使用 Ritalin 治療前，應先評估病患是否有心血管疾病、精神異常，及家族史中是否有猝死、心室性心律不整及精神異常(參見「禁忌症」和「特別的警語與使用注意事項」)。

ADHD 治療的定期評估

藥物治療不需無限期的持續，醫師應透過停藥試驗期定期對治療進行重新評估，以評估患者未接受藥物時的功能，病情的改善可能會在暫時性或長期的停藥後持續下去。

用於 ADHD 的兒童時，通常可在青春期間或之後停藥。

兒童(6歲及6歲以上)

Ritalin LA 持續性藥效膠囊 (methylphenidate hydrochloride extended-release capsules) 每天一次，在早上投與，建議起始劑量為 10 毫克。劑量調整可依照所觀察到的耐受性及治療效果，每週增加 10 毫克，直至每日最大劑量 40 毫克。

成人

Ritalin LA 一天一次。

新使用 methylphenidate 治療的病人：目前未使用 methylphenidate 治療的病人，Ritalin LA 的建議起始劑量為 20 毫克，每天一次。

已使用 methylphenidate 治療的病人：可使用相同的每日劑量繼續治療。若曾以速放劑型治療的病人，可轉換成適當建議劑量的 Ritalin LA 治療(參閱下列轉換成 Ritalin LA 持續性藥效膠囊治療)。

每日最大劑量不應超過 60 毫克。

男性和女性病人的建議劑量並無不同(參閱臨床研究)。

轉換成 Ritalin LA 持續性藥效膠囊治療

以速放錠劑治療的病患轉換成持續性藥效膠囊治療時的建議劑量如下表：

表 1

原來的 methylphenidate 錠劑治療劑量	建議轉換成 Ritalin LA 持續性藥效膠囊的劑量
5 毫克 methylphenidate 一天二次	10 毫克一天一次
10 毫克 methylphenidate 一天二次	20 毫克一天一次
15 毫克 methylphenidate 一天二次	30 毫克一天一次
20 毫克 methylphenidate 一天二次	40 毫克一天一次

若為使用其他 methylphenidate 藥品治療的病人，醫師應評估判斷選擇開始治療的劑量。Ritalin LA 持續性藥效膠囊可以每週增加 10 毫克的方式調整劑量。

特殊族群

腎功能不全

目前並未針對腎功能不全患者進行研究(見「臨床藥理學」)。

肝功能不全

目前並未針對肝功能不全患者進行研究(見「臨床藥理學」)。

老年患者

目前並未針對 60 歲以上患者進行研究(見「臨床藥理學」)。

投藥方式

一般建議用法

Ritalin LA 持續性藥效膠囊及膠囊內的藥粒不可磨碎、咀嚼或切割藥粒。膠囊可整粒吞服，或將膠囊內的藥粒撒在少量的食物上(特別的方法說明如下)。

Ritalin LA 膠囊內藥粒撒在食物上服用

小心打開膠囊，將藥粒撒在蘋果泥，蘋果泥不可加熱，因為溫度會破壞藥品緩慢釋出的特性。藥粒和蘋果泥混合後，應立刻全部吃完，不可將這混合物儲存以備將來服用。

一天給與 Ritalin LA 持續性藥效膠囊一次，相較於總劑量相同的 Ritalin 錠劑，分二次給藥，二者的 methylphenidate 整體曝藥量 (AUC) 相當。

禁忌症

- 對 methylphenidate 或對其他賦形劑過敏者
- 焦慮、緊張
- 精神激動

- 甲狀腺官能亢進
- 患有心血管疾病，包括嚴重高血壓、心絞痛、動脈閉鎖性心臟病、心衰竭、血行動力學發生明顯變化的先天性心臟疾病、心肌病變、心肌梗塞、可能致命的心律不整及離子通道病變（因離子通道功能異常造成的疾病）
- 以單胺氧化酶抑制劑(MAOI)治療期間，或 MAOI 停藥 2 週內的病人，因有發生高血壓危象的危險性（參見「交互作用」）
- 青光眼
- 嗜鉻細胞瘤
- 被診斷為杜萊德氏 (Tourette' s) 症之患者或有此家族病史的病患。
- 抽搐 (Tics)

特別的警語與使用注意事項

一般注意事項

Ritalin 的治療並不適用於所有注意力缺乏/過動失調的病例，並且應僅在取得詳細的病歷並加以評估後才考慮給與。決定是否開立 Ritalin 處方時應考慮症狀的嚴重性與對兒童年齡的適切性後再做評估，而不是單憑出現一個或少數幾個不正常的行為特徵就作決定。Ritalin 治療通常不適用於因暫時的強大壓力所引發的反應。

嚴重心血管事件

猝死或已存在之結構性心臟異常或其他嚴重的心臟疾病

兒童和青少年

曾有報告指出，心臟有結構性異常或其他嚴重疾病之兒童及青少年，在服用一般劑量之中樞神經系統興奮劑後發生猝死。雖然某些疾病本身就會增加猝死的風險，猝死與興奮劑產品之間的因果關係尚未建立。一般而言，興奮劑產品，包括 Ritalin，不應施用於已知心臟有結構性異常、心肌病變、嚴重心臟節律異常、冠狀動脈疾病或有嚴重心臟疾病的患者，因為興奮劑藥物刺激交感神經的作用可能增加猝死的危險性。開始使用 Ritalin 治療前，應評估病患是否有心血管疾病，及猝死及心室性心律不整的家族史（參見「用法用量與投藥方式」）。

成人

曾有報告指出成人服用一般劑量的興奮劑藥品治療 ADHD 發生猝死、中風、和心肌梗塞。雖然興奮劑和發生這些成人案例的關係尚不明，成人比兒童更可能罹患心臟有結構性異常、心肌病變、嚴重心臟節律異常、冠狀動脈疾病、或其他心臟疾病，患有前述心臟異常疾病的成人，一般不應使用興奮劑治療。

高血壓和其他心血管疾病

興奮劑藥品會使平均血壓些微上升（約 2-4 mmHg）和增加平均心率（約 3-6 bpm），有些人可能升高更多。這些平均增加的數值不預期會在短期內引發症狀，對所有的病人應進行監測心率或血壓是否有更大的變化。病人潛在的醫療狀況本身會有血壓升高或心率增加的症狀時，例如已患有高血壓、心衰竭、最近發生心肌梗塞、或心室性心律不整，治療這些病人時應小心。

評估使用興奮劑藥品治療的病患的心血管狀況

兒童、青少年或成人考慮使用興奮劑藥品治療時，應建立詳細的病史資料（包括猝死或心室性心律不整的家族史評估）和身體檢查，以評估是否患有心臟疾病。若有前述心臟疾病，應做進一步的心臟檢查（例如心電圖檢查、心臟超音波檢查）。病患使用興奮劑治療期間，若發生下列症狀，例如勞動發作型胸痛(exertional chest pain)、不明原因的昏厥、或其他可能是心臟疾病的症狀，應立即進行心臟的評估。

誤用及心血管事件：如果誤用中樞神經系統興奮劑，包括 Ritalin，可能會導致猝死和其他嚴重的心血管不良事件。

腦血管

腦血管疾病：患有中樞神經系統（central nervous system；CNS）異常（如腦動脈瘤）與/或其他血管異常（如血管炎）的患者，或曾中風的患者均不應以 Ritalin 治療。具有其他風險因子（心血管疾病病史、同時使用會使血壓上升的藥物）的患者，在開始以 Ritalin 治療後，

應定期接受神經學/精神學徵兆與症狀的評估（請見上述心血管疾病段落以及「交互作用」章節）。

精神病學

ADHD 患者常同時併發精神疾病的狀況，故在開立興奮劑產品之處方時，應將患者之精神狀況納入考量。開始使用 Ritalin 治療前，應先評估病患是否有精神異常，及家族史中是否有精神異常（參見「用法用量與投藥方式」）。

若患者患有急性精神病、急性躁症或急性自殺，則不應以興奮劑產品包括 Ritalin 治療 ADHD。在考量 ADHD 的治療前，應先治療並控制這些急性疾病。

雙極性疾患

使用興奮劑治療同時患有雙極性精神疾患的 ADHD 病人時，應特別小心，因為興奮劑可能引發這類病人的混合型/躁症發作。開始使用興奮劑治療前，應詳細篩檢併有憂鬱症狀的病人來確定病患是否有患有雙極性疾患的風險，篩檢應包括詳細的精神病病史，包括家族史中是否有自殺事件、雙極性疾患、和憂鬱症。

發生新的精神疾病或躁症症狀

治療時所發生的精神疾病或躁症症狀，例如以前沒有精神疾病或躁症的兒童及青少年發生幻覺、幻想、或躁症症狀，可能在興奮劑的一般治療劑量下引發。若發生這些症狀，應考量是否可能由興奮劑所引起，可能需要中斷治療。

一項匯總分析短期治療、安慰劑對照設計的多項試驗結果，使用興奮劑治療的病人發生這些症狀的比例約 0.1%（3482 名病患服用一般劑量的 methylphenidate 或 amphetamine 數週，其中 4 名病患發生這些事件），安慰劑組病人發生率為 0。

攻擊行為(Aggression)

經常發現患有 ADHD 的兒童及青少年病患會有攻擊行為或敵意，且在某些用以治療 ADHD 藥品（包括 methylphenidate）的臨床試驗及上市後經驗亦有相關報告。雖然沒有系統性的證據顯示興奮劑會導致攻擊行為或敵意，病患在開始治療 ADHD 時，應追縱觀察其是否顯露出攻擊行為或敵意，或這些行為是否惡化。醫師應針對這些行為變化之患者，評估調整其治療療程的需要，並可視其需要增加或減少劑量。同時亦考量中斷治療。

自殺傾向：治療 ADHD 期間突然發生自殺意念與行為的患者，應立即由其醫師進行評估。醫師應針對患者當時的精神狀況採用合適的治療，並考量改變 ADHD 治療療程的可能性。

抽搐

Ritalin 與運動性抽搐和口吃的發生及惡化有關，亦曾有杜萊德氏 (Tourette' s) 症惡化的報告（參見「藥品不良反應」）。使用 methylphenidate 治療 ADHD 前，應先評估其家族史及對兒童進行抽搐症狀或杜萊德氏症的臨床評估。被診斷為杜萊德氏 (Tourette' s) 症之患者或有此家族病史的病患，不可使用 Ritalin。使用 Ritalin 治療期間，應對病患的緊急抽搐現象或惡化進行持續性的監測。

血清素症候群

當 methylphenidate 併用血清素藥物(serotonergic drugs)，例如：選擇性血清素再吸收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) 與血清素-正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)時，曾通報有血清素症候群的不良反應。如果有可能發生血清素症候群，不建議併用 methylphenidate 與血清素藥物。血清素症候群的症狀可能包括心理狀態改變（例如：激躁、幻覺(hallucinations)、譫妄(delirium)、昏迷）、自律神經失調（例如：心搏過速、血壓不穩、頭暈、發汗、潮紅、體溫過高）、神經肌肉症狀（例如：震顫、僵硬、肌陣攣、反射亢進、不協調）、癲癇，和/或胃腸道症狀（例如：噁心、嘔吐、腹瀉）。methylphenidate 與血清素藥物併用治療時，即時識別這些症狀是很重要的，可以立即停藥並採取適當的治療（請見交互作用章節）。

生長延遲

報告指出兒童長期使用興奮劑，包括 Ritalin，會產生些微減緩體重的上升與生長延遲（參見「藥品不良反應」）。詳細追蹤隨機分配至 methylphenidate 治療組或非藥品治療組的 7

至 10 歲兒童超過 14 個月，以及追蹤自然狀態研究中兒童（10 至 13 歲）新使用 methylphenidate 治療及非藥品治療的次族群超過 36 個月，顯示持續藥品治療的兒童（即一週治療 7 天，治療持續一整年），生長速率會暫時減緩（三年後長高的程度平均較一般少 2 公分，體重增加的程度平均較一般少 2.7 公斤）。在這段期間內的發育情形並未顯示生長會回復。在 Ritalin LA (methylphenidate hydrochloride) 持續性藥效膠囊的雙盲、安慰劑對照設計的臨床試驗中，安慰劑組病人平均增加的體重 (+1.0 公斤) 大於接受 Ritalin LA 治療的病人 (+0.1 公斤)。所發表的文獻資料不足以確立長期使用 amphetamine 是否會有類似的生長抑制情形，但預測可能也會有此作用，因此，使用興奮劑治療期間，必須監測生長情形，若病人的生長情形或身高體重增加情形未如預期進行，可能要停止治療。

癲癇發作

Ritalin 應小心用於患有癲癇的病人，因臨床經驗顯示它會造成少數此類病人的痙攣閾值降低，發作頻率增加。若發現癲癇發作，應中止服用本品。

陰莖異常勃起(Priapism)

曾有報告指出兒童及成人病患使用 methylphenidate 藥品治療時發生延長及疼痛性勃起，有時需要外科手術治療。並無剛開始藥物治療期間陰莖異常勃起的報告，但有報告發生於藥物治療一段時間後，且通常發生在劑量增加之後。陰莖異常勃起亦發生在藥物禁斷期間(休藥期或停藥期間)。病人若有異常持續性或經常性且疼痛的勃起時，應立即就醫治療。

視覺障礙

使用興奮劑治療曾有視力調節困難及視力模糊的報告。

藥品依賴性

Ritalin LA 用於曾有藥品依賴或酒精成癮者要小心。長期濫用會導致明顯的耐受性及心理依賴，併有程度不等的異常行為。尤其在注射藥物濫用者，會發生明顯的精神疾病病狀。停藥杜絕濫用期間要小心監護因可能發生嚴重憂鬱。長期治療停藥後，可能會使之前的疾病隱藏症狀顯現出來，須予以追蹤。

如同其他含 methylphenidate 的藥品，Ritalin LA (methylphenidate hydrochloride) 持續性藥效膠囊屬第 3 級管制藥品。

血液學作用

Ritalin 的長期安全性與療效資料尚未完全瞭解，因此需要長期治療的病患應予以小心監測，定期進行完整及分類血球計數以及血小板計數。若發生血液學異常的情形，應考慮採取適當的醫療措施（參見「藥品不良反應」）。

使用於 6 歲以下兒童

由於 Ritalin 對 6 歲以下孩童之安全性與療效尚未確立，因此本品不應用於 6 歲以下孩童。

對駕車或操作機械能力的影響

Ritalin 可能會造成暈眩、睡意、視力模糊、幻覺或其他中樞神經系統的副作用（參見「藥品不良反應」），病患若發生此類副作用時，應避免駕車或操作機械或從事其他具危險性的活動。

病患資訊

開立處方的醫師或其他醫療專業人員應告知病患、家屬及其照護者有關使用 methylphenidate 治療的益處及風險，並告知其正確用藥。Ritalin LA 備有病患用藥指南，開立處方的醫師或其他醫療專業人員應指導病患、家屬、及其照護者詳細閱讀病患用藥指南，及協助他們瞭解其中的內容，並讓病患有機會討論用藥手冊的內容，並回答他們所提出的疑問。完整的病患用藥指南刊載於後面的段落。

藥品不良反應

Ritalin LA (methylphenidate hydrochloride) 持續性藥效膠囊的臨床計畫包含六項研究：二項於 6-12 歲 ADHD 兒童進行的對照設計臨床研究，及四項於健康成人受試者進行的藥理學研究。這些研究總共納入 256 名受試者，其中 195 名為患有 ADHD 的兒童，61 名為健康成人受試者。這些受試者服用 Ritalin LA，劑量為每日 10-40 mg。分析不良事件發生的頻

率及類別、定期實驗室檢測、生命跡象、及體重，來評估 Ritalin LA 的安全性。

治療期間的不良事件的取得，主要經由臨床試驗醫師以自己所選定的名詞來做一般性的詢問及記錄，因此，若未先將類似的不良事件以標準化的事件分類分成更小數目的組別，無法有意義地預估病患發生不良事件的比例。下列表格及所列出的不良事件報告，是依據 MEDRA 所定義的名詞來分類。所刊載的不良事件發生頻率，是指在治療時，病患至少發生一次列表中列出的不良事件類型的比例。如果不良事件是第一次發生、或者治療時惡化發生在基值評估之後，就會認為此不良事件是因治療而發生的。

Ritalin LA 雙盲及安慰劑對照設計試驗中的不良事件

因治療而發生的不良事件

一項評估 Ritalin LA 的療效及安全性的安慰劑對照、雙盲、平行設計的試驗，以 6-12 歲 ADHD 兒童進行研究。所有受試者在進入試驗的雙盲治療期前，均服用 Ritalin LA 達四週，且劑量調整至個別的最佳治療劑量。在進入為期二週的雙盲治療期，病人服用安慰劑或 Ritalin LA，Ritalin LA 的劑量為先前已個別調整的劑量（10-40 mg）。

處方醫師應瞭解這些數字不可用來預測一般醫療時的不良事件發生率，因為實際醫療時病人的特性及其他因素和臨床試驗不同。同樣地，所列出的發生頻率也不能和其他治療、用途、試驗醫師都不同的研究結果做比較。然而，所列出的數字仍能提供處方醫師參考，做為預估此研究族群中藥品及非藥品相關因素的不良事件發生率。

在試驗前四週單盲期的 Ritalin LA 劑量調整期間，發生率 > 5% 的不良事件為頭痛、失眠、上腹部疼痛、食慾減退、和厭食。

在臨床試驗中為期兩週雙盲期間，Ritalin LA 治療組的受試者因治療而發生不良事件，且發生率 > 2% 的敘述如下：

	Ritalin LA	安慰劑
不良事件	N=65	N=71
	N(%)	N(%)
厭食	2 (3.1)	0(0.0)
失眠	2(3.1)	0(0.0)

與不良事件相關的中止治療

在安慰劑對照、平行設計的臨床試驗，於 ADHD 兒童所進行為期兩週的雙盲治療期間，只有一名接受 Ritalin LA 治療的受試者（1/65，1.5%）因不良事件（憂鬱）而停止治療。

於試驗中的單盲劑量調整期，受試者接受 Ritalin LA 達 4 週。在這段期間，共有 6 名受試者（6/161，3.7%）因不良事件而停藥。這些導致停藥的不良事件為忿怒（2 名病人），輕躁（hypomania）、焦慮，心情低落、疲倦、偏頭痛和嗜睡。

其他 Methylphenidate HCl 劑型的不良事件

其他 methylphenidate 藥品最常通報的不良反應為神經緊張和失眠。兒童在延長治療時，食慾不振、腹痛和體重減輕的不良事件發生率會增加，發生失眠和心跳加速的頻率也會增加，而下面所列的其他不良反應也可能發生。

藥品不良反應摘要表列

藥品不良反應(表 2)依 MedDRA 系統器官分類列出。每個系統器官分類中，藥品不良反應依發生頻率排序，最先列出的是最常發生的不良反應。每個頻率分組中，依嚴重度遞減的順序，列出藥品不良反應。此外，對於每個藥品不良反應的頻率分類，定義如下(CIOMS III)：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100 ~ <1/10)；不常見(≥1/1000 ~ < 1/100)；罕見(≥1/10000 ~ < 1/1000)；極罕見(<1/10000)。

表 2 根據臨床試驗、自發性通報病例與文獻個案中觀察到使用 Ritalin 產生的藥品不良反應報告

感染和寄生蟲感染	
極常見	鼻咽炎*
血液及淋巴系統疾病	
極罕見	白血球低下、血小板低下、貧血
免疫系統疾病	
極罕見	過敏反應包括血管水腫和過敏性
代謝及營養疾病	
極常見	食慾下降**
罕見	孩童長期使用會略使體重增加減緩
精神疾病	
極常見	神經質、失眠
常見	焦慮*、不安*、睡眠障礙*、激躁*
極罕見	過動、毒性精神症狀(有時伴隨視覺與觸覺幻覺)，暫時性的情緒低落
神經系統疾病	
常見	運動困難、顫抖*、頭痛、嗜睡、暈眩
極罕見	抽搐、舞蹈症、痙攣或加重已有的抽搐或杜萊德氏 (Tourette' s)症、腦血管疾病包括血管炎、腦出血與腦血管意外
視力障礙	
罕見	視力調節困難、視力模糊
心血管疾病	
常見	心跳過快、心悸、心律不整、血壓與心跳改變(通常增加)
罕見	心絞痛
呼吸，胸腔及縱膈疾病	

常見	咳嗽*
腸胃道疾病	
極常見	噁心**、口乾**
常見	腹痛、嘔吐、消化不良*、牙痛*
肝膽疾病	
極罕見	肝功能異常，嚴重程度可能從轉胺酶升高到肝昏迷
皮膚及皮下組織	
常見	發紅、皮膚搔癢、起疹子、發熱、頭皮頭髮脫落，多汗*
極罕見	血小板減少性紫斑症、剝落性皮炎、多形性紅斑
肌肉骨骼及結締組織	
常見	關節痛
極罕見	肌肉痙攣
一般及用藥部位	
常見	緊張不安*
罕見	孩童長期使用可能產生輕微的成長遲緩
檢查	
常見	體重下降*

* 於成人 ADHD 病患進行的 Ritalin LA 臨床試驗所發生的藥品不良反應

** 藥品不良反應在成人 ADHD 病人臨床試驗發生的頻率高於先前使用於兒童所通報的頻率

抗精神藥物惡性症候群(NMS)的報告極為少見。大部分的報告指出病人多半同時使用其他藥物。在一項個案報告中，一名 10 歲男孩接受 methylphenidate 治療約 18 個月，在服用第一劑 venlafaxine 後 45 分鐘內發生類似抗精神藥物惡性症候群。尚未確立此案例是否為藥品交互作用，或個別藥品的作用，或另有原因。

自發性的或是文獻發表之不良反應通報 (頻率未知)

下列不良反應為使用 Ritalin 後，所產生的上市後自發性通報或期刊文獻所刊載。因為這些報告來自不確定樣本數大小的自發性通報，所以無法有意義地預估病患發生不良事件的比例，而無法進行分類。下列表格及所列出的不良事件報告，是依據 MEDRA 所定義的器官系統名詞。每個器官系統分組中，依嚴重度遞減的順序，列出藥品不良反應。

表 3 上市後自發性的或是文獻發表之不良反應報告 (頻率未知)

生殖系統及胸部異常：陰莖異常勃起

其他含 methylphenidate 成份製劑之不良反應報告

下列不良反應並非上述表 2 使用 Ritalin 所產生的不良反應報告，而是根據其他含 methylphenidate 成份製劑的臨床資料及上市後自發性報告所列出的不良反應。

血液及淋巴異常：全血球減少症

免疫系統異常：過敏反應例如耳朵腫大

精神異常：不安、具攻擊性、情感依賴、行為或思想異常、憤怒、有自殺的念頭或意圖自殺（包括自殺行為）、情緒改變、情緒不穩、過度警戒、狂躁、缺乏方向感、性慾異常、神情呆滯、重覆行為、鑽牛角尖、混亂、依賴性，曾有濫用及依賴性的報告，較常發生於速放劑型。

神經系統異常：可逆性缺血性神經功能缺損、偏頭痛

眼部異常：複視、散瞳、視覺障礙

心臟異常：心臟病發作、心肌梗塞

視覺異常：四肢冰冷、雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)

呼吸、胸腔及中膈異常：咽喉痛、呼吸困難

胃腸道異常：腹瀉、便秘

皮膚及皮下組織異常：血管神經水腫、發紅、藥疹

肌肉骨骼、關節組織及骨骼異常：肌肉痛、肌肉抽搐

腎臟及尿道異常：血尿

生殖系統及胸部異常：男性女乳症

一般異常及給藥部位異常：胸痛、疲倦、突發性心臟病死亡

檢查值異常：心雜音

交互作用

藥效動力學之交互作用

抗高血壓藥

Ritalin 可能會降低高血壓藥物的療效。

與昇壓劑併用

Ritalin 應小心使用於正接受昇壓劑治療之病患。(請參見特別的警語與使用注意事項之腦血管部份)

因為可能產生高血壓危象，Ritalin 禁用於正在接受 MAO 抑制劑治療或停藥 2 週內的病人(參見「禁忌症」)。

與酒精併用

酒精會加重精神活性(psychoactive)藥物(包括 Ritalin)中樞神經不良反應，因此治療期間應告知病人禁酒。

與麻醉劑併用

手術中會有血壓和心跳速率突然升高的危險，若有要接受手術，手術當天不可服用 Ritalin。

與中樞神經作用之 alpha-2 促效劑併用 (例如 clonidine)

與 clonidine 併用曾有嚴重的不良反應報告包括猝死，雖然因果關係尚未確立。

與血清素藥物併用

如果有可能發生血清素症候群，不建議併用 methylphenidate 與血清素藥物 (請見警語與注意事項章節)。Methylphenidate 已被證實會增加細胞外血清素與正腎上腺素，以及與血清

素轉運體結合而使減弱效力。

與 Dopaminergic 藥品併用

Ritalin 可抑制多巴胺 (dopamine) 的再吸收，故同時與直接或間接多巴胺促效劑 (包括 DOPA 與三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants)) 以及多巴胺拮抗劑 (抗精神病藥物，如 haloperidol) 使用時，Ritalin 可能會產生藥效動力學的交互作用。因為 Ritalin 與抗精神病藥物的作用機轉相抵，故不建議同時使用。

藥物動力學之交互作用

Ritalin 雖會被細胞色素 P450 代謝，但未達臨床相關的程度。因此預期，細胞色素 P450 的誘發劑或抑制劑並不會對 Ritalin 的藥物動力學造成任何相關的影響。而且 Ritalin 中 methylphenidate 的 D 式與 L 式鏡像異構物並不會抑制細胞色素 P450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A。

因此，與 Ritalin 同時使用並不會使 CYP2D6 基質 desipramine 的血漿濃度增加。

經個案通報顯示，Ritalin 會與 coumarin 抗凝血劑、部份抗癲癇劑(如：phenobarbital、phenytoin、primidone)、phenylbutazone、以及三環抗憂鬱劑產生交互作用，但以較大樣本數進行研究時，未能確認其藥物動力學之交互作用。這些藥物的劑量可能需降低。

雖然有 4 位受試者產生與抗凝血劑 ethylbiscoumacetate 的交互作用，但在使用較大樣本數 (n=12) 之後續試驗中，未能確認此交互作用。

其他與 Ritalin 的特定藥物交互作用研究，並未在體內進行。

藥品/實驗室檢查

Methylphenidate 可能造成安非他命檢驗結果呈現偽陽性，特別是免疫篩檢法。

育齡婦女、懷孕、哺乳與生育力

育齡婦女

對育齡婦女無特別的建議。

懷孕分級 C

以大鼠和兔子進行的研究，在器官形成期間，口服給與 methylphenidate，每日劑量分別高達 75 和 200 mg/kg。兔子在最高劑量下，即以 mg/m² 計算，約為人類最大建議劑量 (MRHD) 的 40 倍，發現有致畸胎性 (胎兒脊椎撕裂的發生率升高)。每日給與兔子 60 mg/kg 劑量時 (以 mg/m² 計算，相當於 MRHD 的 11 倍)，對胚胎發育沒有影響。雖然大鼠在最高劑量下 (以 mg/m² 計算，相當於 MRHD 的 7 倍)，胎兒骨骼生長變異的發生率升高，且對母體產生毒性，但無證據顯示特別的致畸胎作用。每日給與大鼠 25 mg/kg 劑量時 (以 mg/m² 計算，相當於 MRHD 的 2 倍)，對胚胎發育沒有影響。在大鼠懷孕及哺乳期間給與 methylphenidate 每日劑量高達 45 mg/kg，在最高劑量下 (以 mg/m² 計算，相當於 MRHD 的 4 倍)，其後代體重的增加較少，但無其他對出生後幼體發育的影響。每日給與大鼠 15 mg/kg 劑量時 (以 mg/m² 計算，相當於 MRHD)，對幼體出生前後的發育都沒有影響。

Methylphenidate 用於懷孕婦女的相關經驗不足。除非預期對胎兒之利多於弊，否則孕婦不應使用 Ritalin LA。Methylphenidate 對兔子具潛在致畸胎性 (參見「臨床前安全性資料」)。

哺乳

有案例報告顯示 methylphenidate 會分布於乳汁中，且在乳汁中的濃度約為血漿中的 2.5 倍 (請參見臨床藥理學之藥物動力學部份)。

應考量哺乳對孩童的益處及治療對婦女的益處，以決定是否停止哺乳或停止 Ritalin 的治療。

生育力

目前沒有 methylphenidate 影響生育力的人體數據。Methylphenidate 不會影響公鼠或母鼠的生育力 (參見「臨床前安全性資料」)。

過量

徵兆與症狀：

急性過度劑量的徵兆與症狀主要由於過度刺激中樞與交感神經系統而引起，症狀可能包括嘔吐、精神激昂、震顫、反射過強、肌肉抽搐、全身痙攣(可能伴隨昏迷)、安樂感、精神混亂、幻覺、妄想、出汗、潮紅、頭痛、過高熱、心搏過速、心悸、心律不整、高血壓、瞳孔放大與黏膜乾燥。

處置措施：

在治療 Ritalin 過量時，醫師應切記，在服用 Ritalin LA 持續性藥效膠囊(methylphenidate hydrochloride modified-release capsules) 後約 4 小時，藥品會再度次釋出。

對於藥物過量的處置，包括對危及生命的事件提供支持性療法及症狀治療，例如高血壓危象、心律不整、抽搐。一般建議醫師應與毒物控制中心聯繫或參考現有的毒理文獻資料。

支持性療法包括預防病人自我傷害及保護病人不受外界刺激，因其可能惡化已過度刺激的病況。如果藥物使用過量為口服且病人意識清醒，可以進行催吐，然後使用活性碳。在洗胃過程中必須保護呼吸道，特別是在過動或意識不清、呼吸抑制的病人。且必須加強照護以維持正常的循環及呼吸交換；可能需要以體外的降溫步驟以降低過高熱。進行胃灌洗之前，若有精神躁動或癲癇發作要予以控制並保護呼吸道。其他的腸胃道去毒化措施包括投與緩瀉劑(Cathartic)。

腹膜透析法或體外血液透析法對於 methylphenidate 過量的療效均尚未證實。透析並不認為是有用的方法，因為 methylphenidate 的分佈體積很大。急性過量的臨床經驗有限。對於服用劑量高於建議劑量的病患，應小心監測。若因 Ritalin 過量而在臨床上造成明顯的低血鈣症，可用口服補充鈣或靜脈輸注 calcium gluconate 來回復。

臨床藥理學

作用機轉/藥效動力學特性

Ritalin 為消旋物(racemate)，由 d-methylphenidate (d-MPH) 和 l-methylphenidate (l-MPH) 一比一的混合組成。

Ritalin 為一弱中樞神經興奮劑，其對心理上的效應較運動性更顯著。其對人體之作用模式尚未被完全瞭解，但所造成之興奮作用被認為是在未誘發多巴胺的釋出下，於紋狀體(striatum)抑制多巴胺的再吸收所致。

Ritalin 對兒童心智上及行為上的作用機轉尚未清楚確立，亦無結論性的證據顯示這些作用與中樞神經系統的狀況有關。

l 式鏡像異構物認為不具藥理活性。

在一臨床試驗中，給予 75 名健康受試者 40 毫克的 dexmethylphenidate hydrochloride(即 Ritalin 具藥理活性的 d 式鏡像異構物)，以評估 QT/QTc interval。受試結果顯示 QTcF interval 延長的 最大平均值 < 5 ms，而每個相對的時間點與安慰劑組比較，90%信賴區間的上限值低於 10 ms，QTcF 的評估結果低於臨床上有安全疑慮的閾值，且劑量與反應的關係不明顯。

藥物動力學特性

吸收

經診斷患有 ADHD 的兒童及健康成人口服投與 Ritalin LA 持續性藥效膠囊後，會產生雙峯(bi-modal)的血漿濃度-時間圖(例如：產生兩個藥物濃度高峯，兩個濃度高峯間隔時間約 4 小時)。Ritalin LA 持續性藥效膠囊最初的吸收速率和 Ritalin 錠劑類似，二種劑型的吸收速率參數值相近，例如最初 lag time (T_{lag}) 和第一個最高血中濃度 (C_{max1})，及到達第一個最高血中濃度的時間 (T_{max1}) 為 1-3 小時。Ritalin LA 持續性藥效膠囊一天給藥一次，或給與 Ritalin 錠劑兩次，兩個劑量給藥間隔 4 小時，二者在兩個濃度高峯間藥品濃度降到最低的時 間 (T_{minip})，和到達第二個最高血中濃度的時間 (T_{max2}) 類似，兩個濃度高峯間隔時間均為 4 小時(見圖 1 及表 3)，雖然 Ritalin LA 持續性藥效膠囊的時間間隔範圍較大。

相較於 Ritalin 錠劑一天兩次，兩個劑量間隔 4 小時給藥，Ritalin LA 持續性藥效膠囊一天給藥一次的第二個最高血中濃度 (C_{max2}) 較低，兩個濃度高峯間的最小濃度 (C_{minip}) 較高，最

高和最低血中濃度的波動較小，這是因為 Ritalin LA 持續性藥效膠囊的起始作用較快，且延遲釋放圓粒的吸收時間延長（見圖 1 及表 4）。

Ritalin LA 持續性藥效膠囊一天給藥一次，和給與相同總劑量的 Ritalin 錠劑分兩次及間隔 4 小時給藥，二者的相對生體可用率在兒童和成人均相當。

圖 1 單劑給與 Ritalin LA 持續性藥效膠囊 40 毫克和間隔 4 小時給與兩劑 Ritalin 錠劑後的 methylphenidate 平均血漿濃度-時間圖

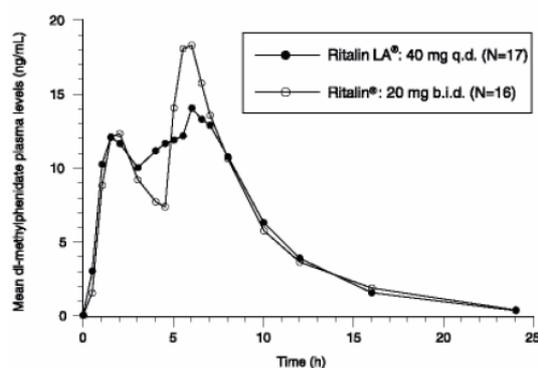


表 4 單劑給與 Ritalin LA 持續性藥效膠囊 40 毫克和間隔 4 小時給與兩劑 Ritalin 錠劑後的平均值±標準差及藥物動力學參數範圍

族群	兒童		成年男性	
	Ritalin 10 mg & 10 mg N 21	Ritalin LA 20 mg 18	Ritalin 10 mg & 10 mg 9	Ritalin LA 20 mg 9
T _{lag} (小時)	0.24 ± 0.44 0 - 1	0.28 ± 0.46 0 - 1	1.0 ± 0.5 0.7 - 1.3	0.7 ± 0.2 0.3 - 1.0
T _{max1} (小時)	1.8 ± 0.6 1 - 3	2.0 ± 0.8 1 - 3	1.9 ± 0.4 1.3 - 2.7	2.0 ± 0.9 1.3 - 4.0
C _{max1} (ng/mL)	10.2 ± 4.2 4.2 - 20.2	10.3 ± 5.1 5.5 - 26.6	4.3 ± 2.3 1.8 - 7.5	5.3 ± 0.9 3.8 - 6.9
T _{minip} (小時)	4.0 ± 0.2 4 - 5	4.5 ± 1.2 2 - 6	3.8 ± 0.4 3.3 - 4.3	3.6 ± 0.6 2.7 - 4.3
C _{minip} (ng/mL)	5.8 ± 2.7 3.1 - 14.4	6.1 ± 4.1 2.9 - 21.0	1.2 ± 1.4 0.0 - 3.7	3.0 ± 0.8 1.7 - 4.0
T _{max2} (小時)	5.6 ± 0.7 5 - 8	6.6 ± 1.5 5 - 11	5.9 ± 0.5 5.0 - 6.5	5.5 ± 0.8 4.3 - 6.5
C _{max2} (ng/mL)	15.3 ± 7.0 6.2 - 32.8	10.2 ± 5.9 4.5 - 31.1	5.3 ± 1.4 3.6 - 7.2	6.2 ± 1.6 3.9 - 8.3
AUC _(0-∞) (ng/mL x h-1)	102.4 ± 54.6 40.5 - 261.6	86.6 ± 64.0 ^a 43.3 - 301.44	37.8 ± 21.9 14.3 - 85.3	45.8 ± 10.0 34.0 - 61.6
T _{1/2} (小時)	2.5 ± 0.8 1.8 - 5.3	2.4 ± 0.7 ^a 1.5 - 4.0	3.5 ± 1.9 1.3 - 7.7	3.3 ± 0.4 3.0 - 4.2

^a N=15

劑量比例

成人口服 Ritalin LA 持續性藥效膠囊 20 毫克和 40 毫克後，methylphenidate 的曲線下濃度面積（AUC）和最高血漿濃度（C_{max1} 和 C_{max2}）有些微升高的趨勢。

食物的影響

給藥時間可依據個人的用餐時間及用餐內容作調整。

當成人將 Ritalin LA 持續性藥效膠囊與高脂早餐併服時，從服用到開始吸收的 lag time 較長，直到第一個藥品濃度高峯出現的時間、濃度在兩個濃度高峯間降到最低的時間、及第二個藥品濃度高峯出現的時間都會延後，且延後的时间各有差異。飯後服用的第一個最高藥品濃度和吸收藥量，相較於空腹服藥，均未改變，但第二個最高藥品濃度約減少 25%。高脂午餐的影響未做研究。

Ritalin LA 持續性藥效膠囊與蘋果泥併服的生體可用率，和空腹服用時比較，並無差異。並無證據顯示食物的存在與劑量傾洩(dose dumping)有關。

對於無法吞服膠囊的病人，可將膠囊內的藥粒倒在蘋果泥上服用（詳見用法用量與投藥方式一節）。

分佈

血液中 methylphenidate 與其代謝物分佈在血漿(57%)與紅血球(43%)之間，與血漿蛋白的結合率很低(10-33%)，d 式鏡像異構物 (d-MPH) 分佈體積為 2.65 ± 1.11 L/kg，而 l 式鏡像異構物 (l-MPH) 為 1.80 ± 0.91 L/kg。

生物轉換/代謝

在兒童的 methylphenidate 口服絕對生體可用率，d-methylphenidate 為 $22 \pm 8\%$ ，l-methylphenidate 為 $5 \pm 3\%$ ，顯示大部份的藥品在進入全身性吸收前就被代謝。Methylphenidate 藉由 Carboxylesterase CES1A1 生物轉換快速而徹底。最主要的去酯化代謝物 alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid (ritalinic acid) 可於投與後 2 小時到達最高血中濃度，比原型藥高出 30-50 倍，alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid 的半衰期約為 Methylphenidate 的二倍。其平均全身廓清率為 0.17 L/hr/Kg。只能檢測到少量的氫氧化代謝物(如 hydroxymethylphenidate 與 hydroxyritalinic acid)，其療效主要來自原型藥。

排除

在試驗中給與成人 Ritalin LA 持續性藥效膠囊和 Ritalin 錠劑，Ritalin 錠劑的 methylphenidate 從血漿排除的平均半衰期約 3.5 小時 (1.3-7.7 小時之間)。在兒童體內的半衰期平均約為 2.5 小時，範圍在 1.5-5.0 小時之間。因為在兒童及成人的半衰期很短，於早晨和日中兩個劑量間可能測不到 Ritalin 錠劑的血中濃度。一天一次重覆投與 Ritalin LA 持續性藥效膠囊，不預期 methylphenidate 會產生蓄積作用。Ritalinic acid 的半衰期約為 3-4 小時。

經由速放劑型(IR)投與後所得資料顯示，d 式鏡像異構物 (d-MPH) 全身清除率約 0.4 ± 0.12 L/h/kg，而 l 式鏡像異構物 (l-MPH) 約為 0.73 ± 0.28 L/h/kg。口服投與後 48-96 小時內，劑量的 78-97% 以代謝物的型態由尿液排出，1-3% 由糞便排出。只有少量(<1%) 未代謝之 methylphenidate 在尿中出現。大部份的劑量以 alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid(60-86%) 由尿液排出。

特殊族群：

年齡：於 18 名年齡 7 至 12 歲的 ADHD 兒童病患進行藥物動力學試驗。其中 15 名兒童年齡 10 至 12 歲。到達兩個波峯間最低濃度的時間及到達第二個最高濃度的時間均較成人延遲，變異較大。給與 20 mg 劑量的 Ritalin LA 後，兒童的血中濃度幾乎是 18 至 35 歲成人的兩倍。兒童體內有較高的曝露量，完全歸因於兒童的體型及總體積分布較小，以體重調整後的擬似藥物清除率則與年齡無關。

性別：給與 Ritalin LA 後，在健康男性及女性成人受試者間，methylphenidate 藥物動力學未顯示明顯的性別差異。

腎功能不全：Ritalin LA 未在腎功能損害的病人做研究。由於低於 1% 放射線標示劑量的原型藥品由尿中排出，且主要代謝物(ritalinic acid)幾乎不具藥理活性，一般認為腎功能不全對 methylphenidate 藥物動力學的影響很小。

肝功能不全：Ritalin LA 未在肝功能損害的病人做研究。由於主要經由廣泛分佈全身 nonmicrosomal hydrolytic esterases 代謝成 ritalinic acid，一般認為肝功能不全對 methylphenidate 藥物動力學的影響很小。

臨床研究

兒童之注意力缺失過動症

一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行試驗設計的臨床試驗評估 Ritalin LA。對象為 134 名 6 至 12 歲依據 DSM-IV 診斷為 ADHD 的兒童，每日早上給與 Ritalin LA 一劑，每日劑量 10-40 毫克，或給與安慰劑，治療達 2 週。每個病人都選定最佳治療劑量，於劑量調整期之後才進入隨機分配。於劑量調整期，164 名病患中有 53 名 (32%) 以每日 10 毫克劑量開始治療，164 名病患中有 111 名病患 (68%) 以每日 20 毫克或更高的劑量開始治療。病患的學校班導師需在基值期及每週填寫 Conners ADHD/DSM-IV 量表的教師分量表 (CADS-T)。

主要療效評估指標以 Conners ADHD/DSM-IV 量表中的 Teachers (CADS-T) 分量表來評分，評量由基值至最後一次分數的改變。以 CADS-T 量表用來評估過動和注意力缺乏的症狀。主要療效評估分析結果，顯示以 Ritalin LA 治療後的結果有顯著的差異 ($p < 0.0001$)。分析所有次要 CADS 療效評估指標，及事後分析 ADHD subtypes (混合型、注意力缺乏型) 的結果，與安慰劑組比較，均顯示 Ritalin LA 的療效具有統計上的意義。主要及次要療效評估分析結果略述於表 5。

表 5 老師及家長所做的 ADHD/DSM-IV Subscale 與基值的比較 (ITT 族群及 LOCF 分析)

	Ritalin LA		安慰劑		p 值
	n	改變平均值 ¹ (SD ²)	n	改變平均值 ¹ (SD ²)	
CADS-T subscale					
加總	62 ³	10.7(15.7)	70 ³	-2.8(10.6)	<0.0001
注意力缺乏	62	5.3(8.25)	70	-1.5(5.67)	<0.0001
過動失調	62	5.4(7.95)	70	-1.3(5.93)	<0.0001
CADS-P subscale					
加總	63	6.3(13.5)	70	0.5(13.55)	0.0043
注意力缺乏	63	2.8(7.28)	70	0.2(6.4)	0.0213
過動失調	63	3.5(6.87)	70	0.3(7.66)	0.0015

¹ 安慰劑 washout period 結束後的分數減去最後的分數

² 標準偏差

³ 兩名病患 (每個治療組各 1 名) 沒有 CADS-T 基值但有隨機分配後的分數，因此不列入統計分析敘述

成人之注意力缺失過動症

一項結合短期和長期治療的核心研究評估 Ritalin LA，該研究包括三個時期(第一期=9 週短期治療；第二期=5 週開放標示期，以 Ritalin LA 治療，無安慰劑對照組；第三期=隨機禁斷期)。核心試驗結束後，接著進行 26 週的開放性標示延伸試驗。

此核心試驗為隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗設計的臨床試驗，評估 725 名(395 名男性和 330 名女性)依據 DSM-IV ADHD 標準診斷為 ADHD 的成人病患治療結果。試驗設計為：

- 1) 於 9 週的雙盲、隨機、安慰劑對照、平行設計的治療期間(第一期)，確認 Ritalin LA 用於治療成人(18 至 60 歲)的療效及安全性，包括 3 週的劑量調整期及接著 6 週的固定劑量治療期(每日 40, 60, 80 毫克或安慰劑)。然後病人在接下來的 5 週期間重新調整劑量至最佳的 Ritalin LA 治療劑量(每日 40, 60, 或 80 毫克)(第二期)。
- 2) 於 6 個月雙盲、隨機、禁斷研究期間(第三期)，評估 Ritalin LA 於 ADHD 成人病患的維持治療療效。

療效

療效的評估以 DSM-IV ADHD 評量表(DSM-IV ADHD RS)來評估症狀的控制，以 Sheehan 殘疾評量表(SDS)，觀察自基期至第一期結束後各別總分的改變，來評估功能的改善。以 DSM-IV

ADHD RS 總分減少的結果評量症狀的控制，顯示所有 Ritalin LA 劑量對症狀的控制均顯著優於安慰劑(所有劑量 $p < 0.0001$)。以 SDS 總分評量功能的改善，顯示所有 Ritalin LA 劑量對功能的改善均顯著優於安慰劑(40 毫克 $p = 0.0003$ ，60 毫克 $p = 0.0176$ ，80 毫克 $p < 0.0001$)。

以醫師評量表[Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)和 Clinical Global Improvement-Severity (CGI-S)]，自我評量表[Adult Self-Rating Scale (ASRS)]和觀察者評量表[Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version (CAARSO: S)]評估結果，三種 Ritalin LA 劑量均顯示出臨床療效。第一期的所有評估結果均顯示 Ritalin LA 優於安慰劑。

表 6 於第一期自基期至結束的 DSM IV ADHD RS 總分及 SDS 總分分析治療的改善結果/第一期(LOCF*)

		Ritalin LA 40mg	Ritalin LA 60mg	Ritalin LA 80mg	安慰劑
DSM-IV ADHD RS 自 基期的改善	N	160	155	156	161
	LS mean**	15.45	14.71	16.36	9.35
	p 值****	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	顯著水準***	0.0167	0.0208	0.0313	
SDS 總分自 基期的改善	N	151	146	148	152
	LS mean**	5.89	4.9	6.47	3.03
	p 值****	0.0003	0.0176	<0.0001	
	顯著水準***	0.0167	0.0208	0.0313	

*LOCF- Last Observation Carried Forward，第一期最後一次回診時，有 6 週固定劑量治療數據的每位病人。

**LS mean: 以治療組和試驗中心為因子，基期的 DSM-IV ADHD RS 總分和 SDS 總分為共變數之共變數分析(ANCOVA)的 Least Square 平均值。

***顯著水準(significance level): 延伸門檻檢測後之雙尾顯著水準(alpha)。

****p 值顯示與安慰組之比較結果。

在 6 個月維持治療期後，比較 Ritalin LA 和安慰劑的治療失敗率以評估 Ritalin LA 療效的維持(表 7)。在第二期，Ritalin LA 劑量調整至最佳劑量後，約有 79% 病人會繼續維持疾病的控制至少 6 個月($p < 0.0001$ 相較於安慰劑)。勝算比 0.3 顯示以安慰劑治療的病人，治療失敗的機會較接受 Ritalin LA 治療的病人大 3 倍。

表 7 第三期治療失敗的百分比

	所有 Ritalin LA 和安慰劑比較			
	所有 Ritalin LA N=352 n (%)	安慰劑 N=115 n (%)	勝算比 (95% CI)	p 值* (顯著水準**)
治療失敗	75 (21.3)	57 (49.6)	0.3 (0.2, 0.4)	<0.0001 (0.0500)
治療未失敗	277 (78.7)	58 (50.4)		

*以邏輯回歸模型分析每個 Ritalin LA 組和安慰劑比較的雙尾 p 值。

**顯著水準(significance level): 延伸門檻檢測後之雙尾顯著水準(alpha)。

進入第三期的病人已完成第一期和第二期總共 5-14 週的 Ritalin LA 治療。第三期分配到安慰劑組的病人，相較於繼續接受 Ritalin LA 治療的病人，禁斷的徵狀和反彈的現象並未增加。

於短期治療期間，所有 Ritalin LA 劑量治療組的男性和女性受試者在 DSM-IV ADHD RS 的改善，和安慰劑組比較，均有顯著的改善。女性不良事件的發生率略高於男性，但一般來說，男性和女性的安全性資料類似，因此劑量應依個人狀況來調整(核准最大劑量為每日 60mg)。應採用能達到滿意的症狀控制的每日最低劑量作為治療劑量。

在一項 26 週開放標示設計的 Ritalin LA 延伸性試驗，以 298 名成人 ADHD 病患研究結果顯示 Ritalin LA 長期治療的安全性。匯整於核心試驗及延伸性試驗中持續接受 Ritalin LA 的所有

病人資料，共有 354 名病人持續接受 Ritalin LA 治療>6 個月，及 136 名病人治療>12 個月。

安全性

成人 ADHD 病人治療較長的期間，Ritalin LA 的安全性資料未改變，但在延伸試試驗中觀察某些不良事件的發生率會隨治療時間的延長而增加(參閱藥品不良反應)。

臨床前安全性資料

生殖毒性

Methylphenidate 對兔子可能有致畸胎性。在 200 mg/kg/day 的劑量下，有兩個不同胎次發生了脊椎撕裂伴隨肢體旋轉異常(Spina bifida with malrotated hind limbs)。此劑量的曝藥量(AUC)約為人類建議最大使用劑量(MRHD)外推曝藥量的 5.1 倍。次低劑量下，相當於 MRHD 外推曝藥量的 0.7 倍，並未發現脊椎撕裂。另一個研究使用 300 mg/kg 的高劑量，被視為對孕婦有毒。在 12 胎(92 個胎兒)存活的狀況下，並沒有發生脊椎撕裂的現象。在 300 mg/kg 的劑量下，相當於 MRHD 外推曝藥量的 7.5 倍。

Methylphenidate 對老鼠沒有致畸胎性。在高劑量 75 mg/kg(較 MRHD 的曝藥量(AUC)高 20.9 倍)下會出現胎兒毒性，且會增加顱骨及舌骨骨化作用遲緩以及胎兒短贅生肋骨(fetuses with short supernumerary ribs)的發生率。

一項為期 18 週的持續性繁殖研究顯示，methylphenidate 不會影響被餵食含有藥物飲食的公鼠或母鼠生育力，該研究於兩代小鼠中進行，接續餵食 methylphenidate，劑量高達 160 mg/kg/day (以 mg/kg 計算，較 MRHD 高 90 倍)。

在大鼠懷孕及哺乳期間給予 methylphenidate 每日劑量高達 45 mg/kg，在最高劑量下(以 mg/kg 計算，較 MRHD 高 26 倍)，其後代體重的增加減少，但無其他對出生後幼體發育的影響。

致癌性

以 B6C3F1 老鼠為終身性動物模型所作的致癌性試驗中，methylphenidate 會提高肝細胞腺癌(良性腫瘤)之發生率；而每天餵食每公斤 60 毫克之 methylphenidate 時(約 35 倍 MRHD)，肝胚細胞癌(惡性腫瘤)之發生率只有在雄性老鼠才會提高。肝胚細胞瘤是一種相當罕見的齧齒動物惡性腫瘤類型。惡性肝臟腫瘤的整體數目並沒有增加。由於 B6C3F1 老鼠非常容易罹患惡性肝腫瘤。一般認為肝胚細胞瘤可能是非遺傳毒性機制所造成，例如肝細胞增生，這與本小鼠致癌性研究所觀察到的肝臟重量增加結果一致。

在以 F344 大鼠進行的終身致癌性研究中，methylphenidate 未增加任何癌症的發生；試驗中所使用的最高劑量大約為 45 mg/kg/day (以 mg/kg 計算，較 MRHD 高 26 倍)。

基因毒性

利用倉鼠之卵巢細胞(CHO cell)進行體外實驗發現同源染色體之交換和染色體異常現象都有提高的趨勢，但在其他幾項分析均未發現基因毒性的作用，包括 3 項體外實驗(Ames 逆突變試驗、老鼠淋巴瘤正向突變試驗與人類淋巴球染色體變異檢驗)均未觀察到突變的現象，且在兩項小鼠的體內骨髓微小細胞核試驗，投予高達每公斤 250 毫克之劑量，亦未發現染色體斷裂或倍數異常的現象，以癌症組織切片發現有肝臟腫瘤的 B6C3F1 老鼠也被這些其中的一個試驗所使用。此外，無論在 Big Blue 老鼠的肝及周邊網狀血球的微小細胞核測量 cII 突變的試驗、在恆河猴周邊網狀血球的微小細胞核試驗與周邊淋巴球的 HPRT 致突變性試驗及染色體斷裂試驗、抑或在青春期中鼠的 pig A locus 致突變試驗、接受連續 28 天治療之成年公鼠血液中的微核網狀紅血球頻率及血液、腦部與肝細胞 DNA 損壞程度，以及測量小鼠周邊紅血球的微核，均無發現基因毒性的潛在可能。

青少年毒性

一項以年輕大鼠進行的傳統研究，持續 9 週對大鼠口服投予 methylphenidate，劑量高達 100 mg/kg/day，從出生後初期開始(出生後第 7 天)持續至性成熟(出生後第 10 週)。動物成年後接受檢測時(出生後第 13-14 週)，在接受 50 mg/kg/day 或以上劑量治療的公鼠及母鼠，觀察到自發性局部運動減低，同時也在接觸到最高劑量 100 mg/kg/day (以 mg/kg 計算，較 MRHD 高 58 倍)的母鼠身上觀察到對於特殊學習技巧的缺陷，這些結果與臨床的相關性仍未知。

不相容性

無不相容性

儲存注意事項

請參閱外包裝上紙盒之標示
超過包裝上標示之"EXP"日期後，請勿使用。
藥物應置於兒童無法觸及之處。

製造廠廠名：Recro Gainesville LLC

製造廠廠址：1300 Gould Drive, Gainesville, 30504 George, USA

分裝廠廠名：Packaging Coordinators LLC

分裝廠廠址：3001 Red Lion Road, Philadelphia, Pennsylvania (PA) 19114, USA

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

Information issued: USPI 09-Dec-2010, Swedish PI 19-Apr-2014, MOHW 1041406067,
IPL-04-Jan-2017

TWI-060617