NOVARTIS

利他能 錠 10 毫克

衛部藥輸字第 027080 號

Ritalin Tablets 10 mg (methylphenidate)

管3

中樞神經系統興奮劑

組成

主成份：Methylphenidate hydrochloride
每錠含 Methylphenidate hydrochloride 10 毫克
主要活性成份：Methylphenidate (INN：alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid methyl ester)
劑型：錠劑

適應症

過動兒症候群，發作性嗜睡症。

臨床特性

注意力缺乏 / 過動失調 (ADHD, DSM-IV)

ADHD 是注意力不集中或是極微的腦部功能障礙。描述此行為徵候的其它名詞還包括：過動失調、極微的腦部損害、極微的大腦功能障礙、些微的大腦功能障礙、以及兒童的心理官能症候群。Ritalin 適用於含精神、教育與社會性方法之綜合療程的一部份，其目的在於穩定具有中度至嚴重精神渙散、僅能短暫集中注意力、過動、情緒不安與衝動等行為特徵的兒童。診斷應根據 DSM-IV 標準或 ICD-10 中的規範進行，不一定會出現非局部性的神經症狀，喪失學習能力、以及不正常的 EEG 等情形，而且也不一定能診斷到中樞神經系統功能障礙。

ADHD 的獨特診斷考量：

此徵候的特殊致病原因仍未知，也沒有單一的診斷方式。適當的診斷包含醫藥、神經心理、教育以及社會性等方面的觀察。一般報告上的特徵為：注意力無法集中的病史、精神渙散、情緒不安、衝動以及中度到嚴重的過動、局部神經徵兆、與不正常的 EEG。學習能力則不一定會減弱。診斷必須基於完整的兒童病史與評估，而不能單憑其出現一項或少數幾項的特徵就下結論。藥物治療並不適用於具有這些徵候的所有兒童。興奮劑不適用於因外在因素 (特別是受虐兒童) 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。通常也需要社會心理上的調適。當單獨進行矯正治療無法產生效果時，必須先對兒童症狀的嚴重程度進行嚴格的評估，再決定是否以興奮劑進行治療。

發作性嗜睡症：

症狀包括白天昏睡、不正常的睡眠發作、以及隨意肌張力的突然消失。

用法用量與投藥方式

本藥須由醫師處方使用。

劑量

Ritalin 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 應由低劑量開始給與，每星期逐步增加，每日劑量不應超過 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。
傍晚時若藥效太早減弱，則活動受到干擾與 / 或無法入睡等症狀可能會再復發。在傍晚給予小劑量的一般錠劑或在午後給與緩釋型錠劑可能有助於解決此情況。

治療前篩選

開始使用 Ritalin 治療前，應先評估病人是否有心血管疾病、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。在治療前，應測量體重與身高，並且作成長記錄（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，以評估病人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)：錠劑 - 起始劑量為每天一或二次，每次 5 毫克 (如：在早餐或午餐時服用)，每星期增加 5-10 毫克，每日劑量應分次投與。
成人：錠劑 - 平均每日劑量為 20-30 毫克，分 2-3 次投與。有些病人每天可能需 40-60 毫克，而有些人每天只需 10-15 毫克就已足夠。若病人較晚服藥會造成無法入睡的情形，則應於下午 6 點以前服用最後一份劑量。

特殊族群

腎功能不全
目前並未針對腎功能不全病人進行研究（見「臨床藥理學」）。
肝功能不全
目前並未針對肝功能不全病人進行研究（見「臨床藥理學」）。
老年病人 (60 歲或以上)
目前並未針對 60 歲以上病人進行研究（見「臨床藥理學」）。

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、動脈性閉銷疾病、心衰竭、血行動力學影響顯著的先天性心臟疾病、心肌病變、心肌梗塞、可能有危及生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 (MAO) 抑制劑治療期間，或停藥 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) 症之病人或有此家族病史的病人。

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。

心血管

已存在之結構性心臟異常或其他嚴重的心臟疾病：曾有報告指出，心臟有結構性異常或其他嚴重疾病之兒童，在服用一般劑量之中樞神經系統興奮劑後猝死。因為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或有嚴重心臟疾病的病人，因為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，應評估病人是否有心血管疾病，及家族史中是否有猝死及心室性心律不整（參見「用法用量與投藥方式」）。
心血管病症：Ritalin 禁用於患有嚴重高血壓的病人。Ritalin 會增加心跳速率及舒張壓和收縮壓。因此，如果病人原有之病症會因為血壓或心跳速率增加而惡化，例如已罹患之高血壓，治療這些病人時必須非常小心謹慎。嚴重心血管疾病病人為本藥劑之禁忌症（參見「禁忌症」一節）。
所有服用 Ritalin 的病人每隔一段適當的時間，應進行血壓監測，尤其是患有高血壓的病人。Ritalin 治療期間，病人若顯示有心臟疾病的症狀時，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 stystem；CNS）異常 (如腦動脈瘤) 與 / 或其他血管異常 (如血管炎) 的病人，或曾中風的病人均不應以 Ritalin 治療。具有額外風險因子 (心血管疾病病史、同時使用會使血壓上升的藥物) 的病人，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 病人常發生精神疾病的共病狀況，故在開立興奮劑產品之處方時，應將之納入考量。開始使用 Ritalin 治療前，應先評估病人是否有精神異常，及家族史中是否有精神異常（參見「用法用量與投藥方式」）。
若病人患有急性精神病、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。
在突然發生精神病學症狀或已患有之精神病學症狀惡化的狀況下，除非效益大過於潛在風險，否則不應投予病人 Ritalin。
精神病症狀：使用處方劑量之興奮劑產品 (包括 Ritalin) 病人，曾通報會發生包括視幻覺與觸幻覺的精神病症狀或狂躁 (請見「藥物不良反應」章節)。醫師應考慮中止治療。
攻擊性行為：曾有於使用興奮劑療法 (包括 Ritalin) 期間，突然發生攻擊性行為或原有的攻擊性行為惡化之通報。然而，ADHD 病人的攻擊性行為可能是其醫學疾病的一部份。因此，與治療的因果關係難以評估。醫師應針對這些行為變化之病人，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病人，應立即由其

醫師進行評估。醫師應依其根本的精神狀況使用適合該病人的治療，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，亦曾有妥瑞氏 (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妥瑞氏症的臨床評估。使用 Ritalin 治療期間，應對病人的緊急抽搐現象或惡化進行持續性的監控。

血清素症候群

當 methylphenidate 併用血清素激活藥物 (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。不建議將 methylphenidate 與血清素激活藥物用，因有發生血清素症候群的風險。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）。即時識別這些症狀是很重要的，可以立即停止 methylphenidate 與血清素激活藥物並採取適當的治療 (請見交互作用章節)。

陰莖異常勃起 (Priapism)

曾有報告指出兒童及成人病人使用 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。

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」）。使用 Ritalin 治療期間，臨床上必需監測生長狀況，若如先前的預期，病人未繼續生長，或身高體重未增加時，可能要考慮停止治療。

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發作頻率增加。若發現發作頻率增加，應中止服用本品。

藥品依賴性

長期濫用 Ritalin 對不同程度的不正常行為會產生明顯的耐受性與心理依賴。可能會導致精神病的發作，尤其是以注射方式給與的藥物濫用。臨床資料顯示，使用 Ritalin 的兒童其藥物濫用情形較不像青春期青少年或成人般嚴重。

對情緒不穩定的病人應特別注意，比如有藥物依賴性或酒精中毒者，因其可能會自行增加劑量。

停藥

停藥期間必須小心監督，因可能會發生憂鬱或慢性過動，某些病人可能需長期追蹤。

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人應予以小心監測，而完整及分類的血球計數以及血小板的計數均應定期進行。若發生血液學異常的事件，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」），病人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。

藥品不良反應

神經質與失眠是極常見的不良反應，其發生於治療初期，但通常可經由減低劑量與 / 或省略下午或晚間的劑量而得到控制。

食慾下降亦極常見，但通常為暫時性的。腹痛、噁心嘔吐為常見至極常見不良反應，通常發生於治療初期，與食物併用可以減輕症狀。

依下面的原則將不良反應的發生頻率依序排列於下表中：發作頻率估計：極常見 ≥10%；常見 ≥1% ～ <10%；不常見 ≥0.1% ～ <1%；罕見 ≥0.01% ～ <0.1%；極罕見 <0.01%。

表一　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 與 Ritalin LA 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妥瑞氏 (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 病人進行的 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。Ritalin 在這些案例中的角色未明。

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人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 2　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中使用 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：可逆型缺血性神經功能缺陷、偏頭痛

眼部異常：複視、散瞳、視覺障礙

心臟異常：心臟停止、心肌梗塞

血管異常：四肢冰冷、雷諾氏現象（Raynaud's phenomenon）

呼吸、橫膈及中膈異常：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

一般異常及使用部位異常：胸痛、疲倦、突發性心病死亡

檢查值異常：心雜音

其他

臨床試驗顯示 Ritalin 可能會加重精神疾病孩童行為障礙及思考障礙的症狀。

Ritalin 不應用於治療嚴重的外因性或內因性憂鬱症。

Methylphenidate HCl 不應用於預防或治療正常的疲勞狀態。

交互作用

藥效動力學之交互作用

抗高血壓藥

Ritalin 可能會降低治療高血壓藥物的療效。

與昇壓劑併用

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

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) 不良的 CNS 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 致效劑併用（例如 clonidine）

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

與血清素激活藥物併用

不建議將 methylphenidate 與血清素激活藥物併用 (請見警語與注意事項章節)，因有發生血清素症候群的風險。Methylphenidate 已被證實會增加細胞外血清素與正腎上腺素，以及較弱的與血清素轉運體結合效力。

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致效劑 (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被會對 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、部分抗痙攣劑 (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，並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偽陽性，特別是免疫篩檢法。

懷孕、哺乳與具有生育力的女性與男性

育齡婦女

現無資料支持對育齡婦女之特別建議。

懷孕

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。Methylphenidate 對兔子具潛在致畸胎性。

動物資料

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) 60mg 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聲生肋骨 (fetuses with short supernumerary ribs) 的發生率。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），其子代體重的增加減少，但無其他對出生後幼體發育的影響。

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。

具有生育力的女性與男性

對於具有潛在生育力的女性，目前沒有資料可提供特殊建議。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、黏膜乾燥與橫紋肌溶解症。

治療方式

對於藥物過量症狀治療，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物文獻資料。

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，可以進行催吐或洗胃排空，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。若中毒嚴重，可於進行洗胃前小心逐步給與短效型 barbiturate。且必須加強照護以維持正常的循環及呼吸交換；可能需要以外在的冷卻步驟以降低過高熱。

腹膜透析法或體外血液透析法對於 Ritalin 過量的療效均尚未證實。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人，應小心監測。在因藥物過量而發生臨床上明顯的低血鈣症時，可用口服補充鈣或靜脈輸注 calcium gluconate 來回復。

臨床藥理學

藥效動力學 (PD)

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

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 式鏡像異構物被認為不具有藥理學活性。
一項於 75 名健康受試者給予 40 毫克的 dexmethylphenidate hydrachloride，即 Ritalin 具藥理活性的 d 式鏡像異構物，評估 QT/QTc interval。QTcF interval 延長的最大平均值 < 5 ms，於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，低於臨床上有安全疑慮的閥值，且劑量與反應的關係不明顯。

藥物動力學 (PK)

吸收
錠劑 - 口服投與後主成份 (methylphenidate hydrochloride) 快速且幾乎完全被吸收。由於廣大的首度代謝，其全身性生體可用率 D 式鏡像異構物為劑量的 22±8 %，而 L 式鏡像異構物為 5±3 %，與食物併服對吸收並不會有影響。在藥物投與後，平均 1-2 小時達到最高血中濃度，約為 40 nmol/L (11 ng/ml)。不同病人間的最高血中濃度有明顯的差異性。濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 與最高血中濃度 (Cmax) 劑量成正比例關係。

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 式鏡像異構物分佈體積為 2.65±1.11 L/kg，而 L 式鏡像異構物為 1.80±0.91 L/kg。
已在兩例個案報告中發現 methylphenidate 分佈於乳汁中，其中估算的相對嬰兒劑量 ≤ 體重校正之母體劑量的 0.2%。兩名嬰兒 (6 個月大及 11 個月大) 均未出現不良事件。

生物轉換
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) 其最高血中濃度可於投與後 2 小時到達，比原成份高出 30-50 倍，alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid 的半衰期約為 Methylphenidate 的二倍。其全身廓清率為 0.17 L/hr/Kg。只能檢測到少量的氫氧化代謝物 (如 hydroxymethylphenidate 與 hydroxyritalinic acid)，其療效主要來自原成份。

排除
Methylphenidate 從血漿排除的平均半衰期為 2 小時。D 式鏡像異構物全身清除率約 0.40±0.12 L/h/kg，而 L 式鏡像異構物約為 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。alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid 的排除半衰期與累積的尿液排除與緩釋型錠劑沒有明顯的差異。

病人的特徵
Methylphenidate 之藥物動力學在過動兒與健康的成人自願受試者間並無明顯差異。腎功能正常的病人排泄資料指出 methylphenidate 在腎功能受損的病人中也幾乎沒有減少，但是經腎排泄的代謝物 alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid 可能會減少。

臨床前安全性資料

生殖毒性
請見懷孕、哺乳與具有生育力的女性與男性。
一項為期 18 週的持續性繁殖試驗顯示，methylphenidate 不會影響被餵食含有藥物飲食的公鼠或母鼠生育力，該試驗於兩代小鼠中進行，接續餵食 methylphenidate，劑量高達 160 mg/kg/day (以 mg/kg 計算，較 MRHD 高 90 倍)。

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 (較 MRHD 高 35 倍)，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嚙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由非基因毒性機制所造成，例如肝細胞增生，這與本小鼠致癌性試驗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試驗中，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 逆向突變試驗、老鼠淋巴瘤正向突變試驗與人類淋巴球染色體異常檢驗) 均未觀察到突變的現象，且無染色體斷裂或倍數異常的現象。在二項體內的老鼠骨髓微小細胞核試驗，投予高達每公斤 250 毫克之劑量。其中一個試驗，以癌症組織切片發現有肝臟腫瘤的 B6C3F1 老鼠做研究。此外，在 Big Blue 老鼠測量的肝量 cII 突變性及周邊網狀血球的微小細胞核試驗、周邊網狀血球的微小細胞核試驗、恆河猴周邊淋巴球的 HPRT 致突變性試驗及染色體斷裂試驗、及青春期大鼠的 Pig A locus 致突變性試驗、接受連續 28 天給藥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，均無基因毒性。

青少年毒性
一項以年輕大鼠進行的常規試驗，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 (以 mg/kg 計算，較 MRHD 高 29 倍)，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。

賦形劑
Calcium phosphate, lactose, wheat starch, gelatin, magnesium stearate, and talc.

不相容性
無不相容性

包裝
4-1000 粒鋁箔盒裝

儲存注意事項
請見紙盒
超過包裝上標示之”EXP”日期後，請勿使用。
避免潮濕並存放於 30℃ 以下。
藥物應置於兒童無法觸及之處。

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
製造廠：Novartis Farmaceutica S.A.
地　址：Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain.
國外許可證持有者 : Novartis Pharma AG
地　址：Lichtstrasse 35, 4056 Basel,Switzerland

Information issued: IPL-17-Jul-2017, TFDA 02-Jul-2015
TWI- 291117