

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。

表二 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
精神異常： 具攻擊性、有自殺的念頭或意圖自殺（包括自殺行為）
腎臟及尿道異常： 夜尿

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、情感依賴、行為或思想異常、憤怒、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

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

風險摘要
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贅生肋骨 (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

風險摘要

有案例報告顯示 methylphenidate 會分佈於乳汁中，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、心悸過速、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因抑制多巴胺及正腎上腺素於突觸前神經元的再吸收，從而增加神經外空間中的這些神經傳導物質所致。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閾值，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 %，與食物併服對吸收的速率並不會有影響。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 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。最主要的去脂化代謝物 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 的排除半衰期約為 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 從血漿排除的平均排除半衰期為 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 (6-13 歲) 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啮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瘤染色體異常檢驗) 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，授予高達每公斤 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 週對大鼠口服授予 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。

不相容性 <p>無不相容性</p>
包裝 <p>4-1000 粒鋁箔盒裝</p>

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°C 以下。
藥物應置於兒童無法觸及之處。

請見紙盒 <p>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°C 以下。 藥物應置於兒童無法觸及之處。</p>
--

請見紙盒 <p>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°C 以下。 藥物應置於兒童無法觸及之處。</p>
--

請見紙盒 <p>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°C 以下。 藥物應置於兒童無法觸及之處。</p>
--

請見紙盒 <p>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°C 以下。 藥物應置於兒童無法觸及之處。</p>
--

請見紙盒 <p>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°C 以下。 藥物應置於兒童無法觸及之處。</p>
--

藥 商： 台灣華華股份有限公司
地 址： 台北市中山區民生東路 3 段 2 號 8 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-20-Jan-2020, TFDA 02-Jul-2015
TWI-180620